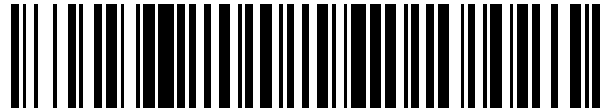


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 229**

51 Int. Cl.:

C07D 263/28 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2008 E 08708678 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2121641**

54 Título: **2-aminooxazolinas como ligandos de TAAR1**

30 Prioridad:

15.02.2007 EP 07102429

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

19.12.2014

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

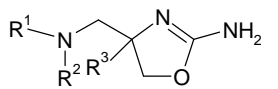
ES 2 525 229 T3

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

2-aminoxazolininas como ligandos de TAAR1

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula



en la que

10 R¹ es arilo o heteroarilo, dichos grupos arilo y heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por cicloalquilo, fenilo, feniloxi, bencilo, benciloxi, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, heteroarilo, piperidin-1-ilo o por alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, o es arilo o heteroarilo, en los que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por deuterio o tritio;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o es bencilo sin sustituir o sustituido por alcoxi o halógeno; o

R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un 2,3-dihidroindol-1-ilo o 3,4-dihidro-quinolin-1-ilo;

15 R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
o a las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas de los mismos.

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

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

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

25 La EP 0167459A describe compuestos similares con actividad sobre el receptor adrenérgico. Los compuestos individualizados descritos en este documento carecen del enlace amino-metilo "NR²-CH₂" como se muestra en el presente invento.

30 Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como es la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas como es la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos como es la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la temperatura corporal, la homeostasis, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

35 Se han publicado algunos de los efectos fisiológicos (es decir, efectos cardiovasculares, hipotensión, inducción de la sedación), atribuibles a compuestos, que pueden fijarse sobre receptores adrenérgicos (WO 02/076950, WO 97/12874 o EP 0717 037). Estos efectos fisiológicos 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.

40 Las aminas 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].

50 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].

55 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, 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* (2ª 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. 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 of 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 los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la temperatura corporal, la homeostasis, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y los trastornos cardiovasculares.

Las indicaciones preferidas utilizando los compuestos de la presente invención son la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

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.

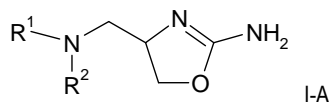
El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor o bromo.

El término "arilo" aquí empleado indica un sistema de anillo carbocíclico, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono que forman uno más anillos y en el que por lo menos uno de los anillos es de naturaleza aromática, por ejemplo el fenilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo o indan-5-ilo.

El término "heteroarilo" aquí empleado indica un sistema de anillo carbocíclico, que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo y forma uno o más anillos, en el que por lo menos uno de los átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo elegidos entre el grupo formado por O, N y S, y en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, tiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, furilo, imidazolilo y similares.

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.

5 Una forma preferida de ejecución de la invención se refiere a compuestos de la fórmula



en la que

R¹ es arilo, dicho grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por cicloalquilo, fenilo, feniloxi, bencilo, benciloxi, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, heteroarilo o por alquilo inferior sustituido por halógeno, o es arilo, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por deuterio o tritio;

R² es hidrógeno, alquilo inferior o es bencilo sin sustituir o sustituido por alcoxi; o

R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un 2,3-dihidroindol-1-ilo o 3,4-dihidro-quinolin-1-ilo; o a las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas de los mismos.

15 Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R¹ es fenilo sin sustituir y R² es alquilo inferior, por ejemplo los compuestos siguientes:

(R)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[(metil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

20 Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que R¹ es fenilo sustituido por halógeno y R² es alquilo inferior, por ejemplo los compuestos siguientes:

(S)-4-[[[3,4-dicloro-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[[4-cloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 25 (S)-4-[[[3,4-dicloro-fenil)-isopropil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[[4-bromo-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[[4-bromo-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[[3,4-dicloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[[3-bromo-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (S)-4-[[[3-bromo-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[[3-cloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[[4-cloro-2-fluor-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[[4-cloro-2-fluor-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[etil-(2-fluor-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 35 (S)-4-[[[2-cloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[[4-cloro-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[[4-cloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[[4-fluor-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[[4-cloro-fenil)-isopropil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 40 (S)-4-[[[2,4-difluor-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[[2,4-difluor-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[[3,4-dicloro-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[[3,4-dicloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[[3,4-dicloro-fenil)-isopropil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (S)-4-[[[3,5-dicloro-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[[[3,5-dicloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que R¹ es fenilo sustituido por halógeno o CF₃ y R² es hidrógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

50 (S)-4-[[3-cloro-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[2-cloro-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[[2,4-difluor-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

55 Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que R¹ es fenilo sustituido por halógeno y alquilo inferior y R² es hidrógeno, por ejemplo:
 (S)-4-[[2-fluor-4-metil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que R¹ es fenilo sustituido por CF₃ y alquilo inferior o CF₃ solo y R² es alquilo inferior, por ejemplo los compuestos siguientes:

60 (S)-4-[[etil-(4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[metil-(4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[[etil-(2-metil-4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que R¹ es piridin-2-ilo y R² es alquilo inferior, por ejemplo el compuesto siguiente:
 ((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-(6-cloro-piridin-2-il)-amina.

5 Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que R¹ es fenilo sustituido simultáneamente por halógeno y metoxi, por ejemplo:

- (S)-4-[[[4-cloro-3-metoxi-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[[4-cloro-3-metoxi-fenil]-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[[4-fluor-3-metoxi-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[[4-fluor-3-metoxi-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (R)-4-[[etil-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[[4-cloro-3-metoxi-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (R)-4-[[[4-cloro-3-metoxi-fenil]-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

15 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R¹ es fenilo sustituido simultáneamente por halógeno y metoxi o por halógeno y R² es bencilo, por ejemplo:

- (S)-4-[[bencil-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[bencil-(4-fluor-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[[bencil-(4-cloro-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

20 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R¹ es fenilo sustituido por alquilo inferior y R² es alquilo inferior, por ejemplo los compuestos siguientes:

- (S)-4-[[etil-m-tolil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[etil-(3-etil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 25 (S)-4-[[etil-(4-etil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

30 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R¹ es naftilo y R² es alquilo inferior, por ejemplo los compuestos siguientes:

- (S)-4-[[metil-naftalen-2-il-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[metil-naftalen-2-il-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 35 (R)-4-[[etil-naftalen-2-il-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R¹ es fenilo sustituido por halógeno y CF₃, por ejemplo:

- (S)-4-[[etil-(3-fluor-5-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[3-fluor-4-trifluorometil-fenil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 35 (R)-4-[[etil-(3-fluor-5-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R¹ es indanilo y R² es alquilo inferior, por ejemplo el compuesto siguiente:

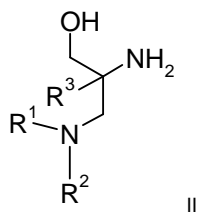
- 40 (S)-4-[[etil-indan-5-il-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R¹ es fenilo sustituido por heteroarilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

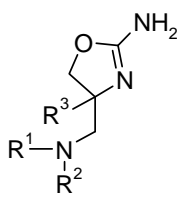
- (S)-4-[[metil-(3-oxazol-5-il-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 45 (S)-4-[[etil-(3-oxazol-5-il-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

Los presentes compuestos 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:

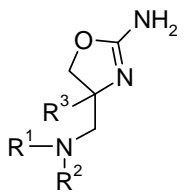
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



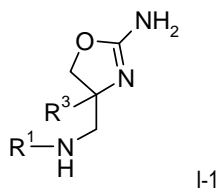
50 con bromuro de cianógeno
 para obtener un compuesto de la fórmula



en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o
b) desproteger un compuesto de la fórmula



5 en la que R² es bencilo o bencilo sustituido por alcoxi para obtener un compuesto de la fórmula

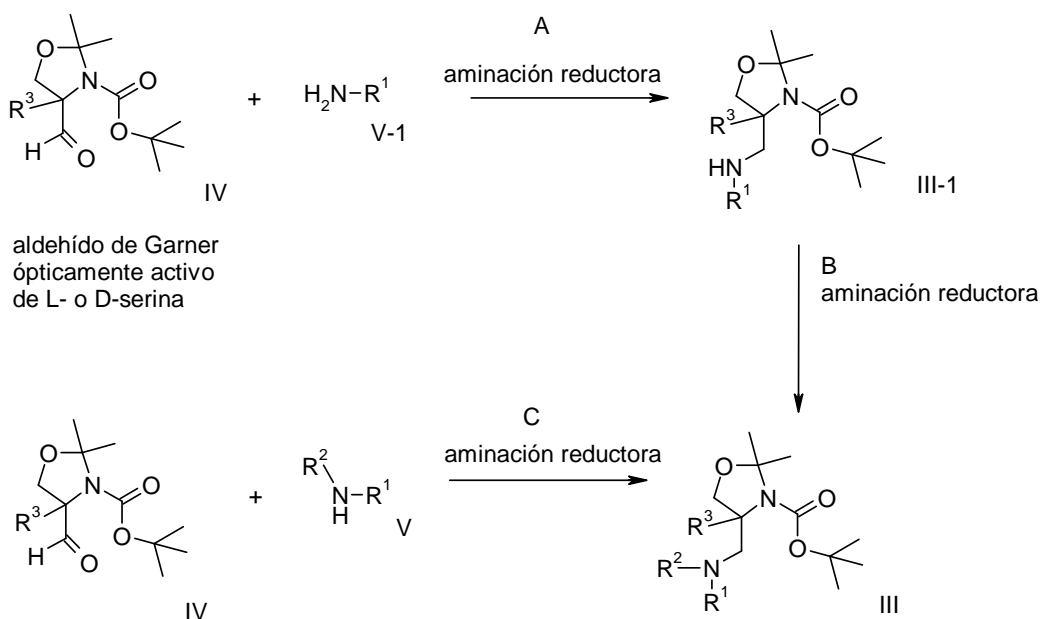


en la que las definiciones tienen los significados descritos anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes de proceso descritas anteriormente y a los siguientes esquemas 1-4. Los materiales de partida son productos comerciales (p.ej. de uno o más de los siguientes proveedores químicos: Aldrich, Fluka, Acros, Maybridge, Avocado, TCI, o de proveedores adicionales que se indican en los bancos de datos, por ejemplo en Chemical Abstracts [American Chemical Society, Columbus, Ohio] o en el Available Chemicals Directory [Elsevier MDL, San Ramon, California]), o son compuestos ya conocidos en la bibliografía química, o compuestos que pueden obtenerse del modo que se describe en la sección de los ejemplos.

Procedimiento general I

Esquema 1



Paso A: la aminación reductora del aldehído de Garner ópticamente activo ($R^3 = H$; de L- o D-serina; Garner, P.; Park, J.M.; Org. Synth. IX, 300, 1998) o aldehído de Garner α -metil-sustituido ($R^3 =$ metilo; de la L- o D- α -metilserina; Avenoza, A. y col., Tetrahedron Asymm. 12, 949, 2001) con un compuesto de la fórmula V-1, puede efectuarse con 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 para $R^1 =$ arilo y $R^3 = H$ son: $NaBH_3CN$ y $ZnCl_2$ en MeOH entre t.amb. y 40°C durante una noche.

Las condiciones preferidas para $R^1 =$ arilo y $R^3 =$ alquilo son: calentar la anilina y la cetona en MeOH a 80°C durante una noche y después tratar con $NaBH_4$ en MeOH a 60°C durante una noche.

Las condiciones preferidas para $R^1 =$ heteroarilo y $R^3 = H$ son: $NaBH(OAc)_3$ y HOAc en 1,2-dicloroetano a 60°C durante una noche.

Paso B: la alquilación del compuesto de la fórmula III-1 puede llevarse a cabo por tratamiento con un aldehído adecuado (protegido) o de una cetona 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 para la introducción de un grupo metilo: se trata el compuesto correspondiente de la fórmula III-1 con una solución acuosa de formaldehído al 37 % o con paraformaldehído en presencia de $NaBH_3CN$ y $ZnCl_2$ en MeOH a 40°C durante 2 h.

Las condiciones preferidas para la introducción de un grupo etilo para $R^1 =$ arilo son: se trata el compuesto correspondiente de la fórmula III-1 con acetaldehído en presencia de $NaBH_3CN$ y $ZnCl_2$ en MeOH a 40°C durante 2 h.

Las condiciones preferidas para la introducción de un grupo etilo para $R^1 =$ arilo son: se trata el compuesto correspondiente de la fórmula III-1 con acetaldehído en presencia de $NaBH(OAc)_3$ y HOAc en 1,2-dicloroetano a t.amb. durante una noche.

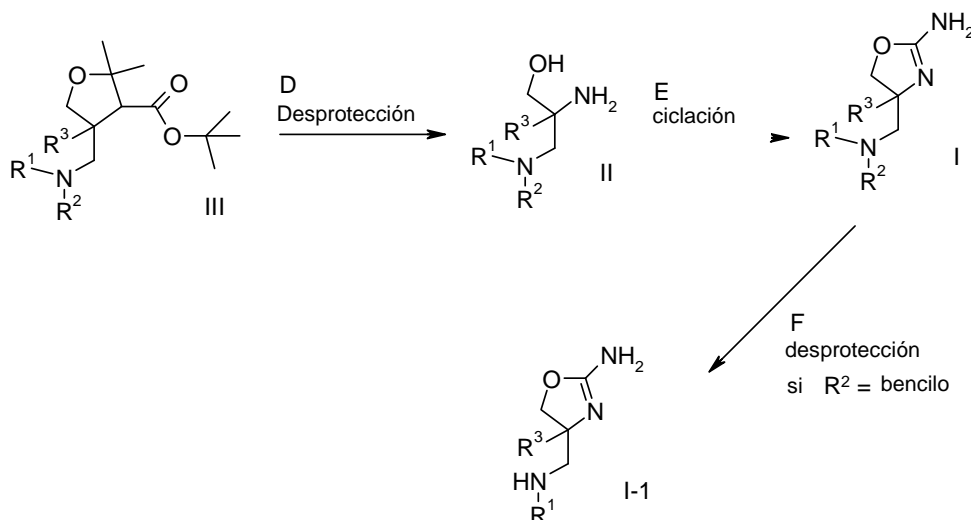
Las condiciones preferidas para la introducción de un grupo isopropilo son: se trata el compuesto correspondiente de la fórmula III-1 con 2-metoxipropeno en presencia de $NaBH(OAc)_3$ y ácido trifluoracético en 1,2-dicloroetano durante una noche.

Las condiciones preferidas para la introducción de un grupo bencilo, p-metoxi-bencilo, p-bromo-bencilo o p-cloro-bencilo son: se trata el compuesto correspondiente de la fórmula III-1 con benzaldehído-dimetil-acetal, p-metoxi-benzaldehído-dimetil-acetal, p-bromo-benzaldehído-dimetil-acetal o p-cloro-benzaldehído-dimetil-acetal en presencia de $NaBH(OAc)_3$ y ácido trifluoracético en 1,2-dicloroetano durante una noche.

Paso C: como alternativa, la obtención del compuesto de la fórmula III puede conseguirse por aminación reductora de un compuesto de la fórmula V 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.

Esquema 2



Paso D: 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, de 0 a 60°C.

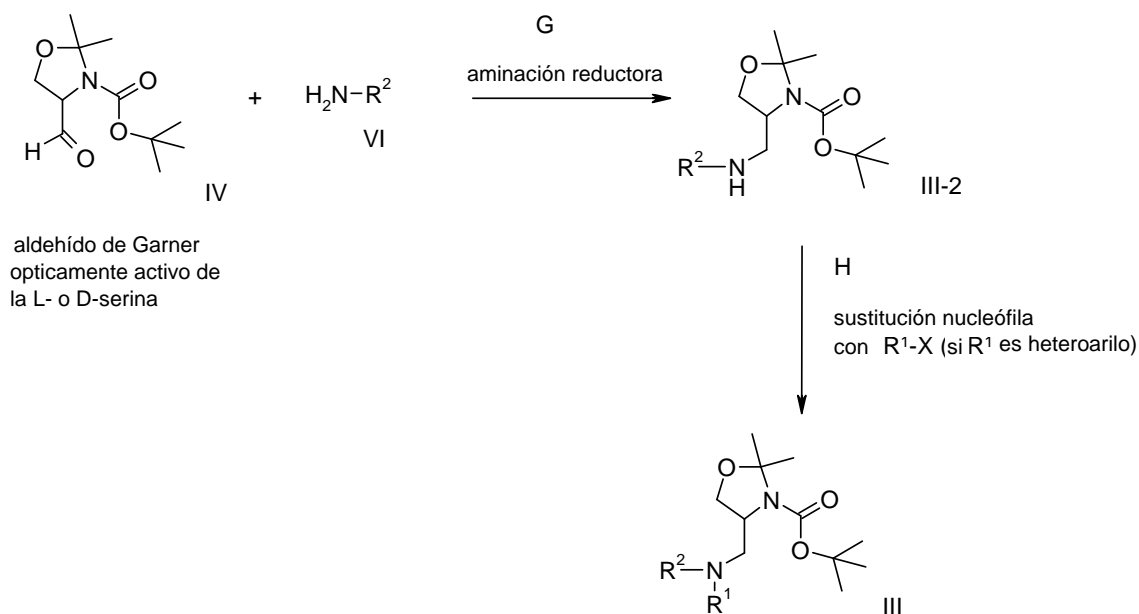
5 Las condiciones preferidas son: HCl 2N en EtOH a reflujo durante 1-3 h o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

Paso E: la ciclación del amino-alcohol en la correspondiente 2-aminoxazolina de la fórmula I puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K₂CO₃ como base a t.amb. durante una noche.

10 Paso F: en los casos, en los que R² es el grupo protector bencilo, la desprotección puede efectuarse por tratamiento con formiato amónico como reductor y paladio sobre carbón activo como catalizador, en metanol como disolvente, a una temperatura elevada (75°C) durante una noche. En los casos, en los que R² es el grupo protector p-metoxi-bencilo, la desprotección puede efectuarse por tratamiento con ácidos tales como el ácido trifluoroacético, en presencia de un agente nucleófilo neutralizador, por ejemplo anisol, en diclorometano como disolvente, a t.amb. durante una noche.

15 Procedimiento general 2
Si R¹ es un sustituyente heteroarilo, por ejemplo el pirimidinilo o el piridilo, entonces puede obtenerse el compuesto intermedio III del modo siguiente:

20 Esquema 3



25 Paso G: la aminación reductora de un aldehído de Garner ópticamente activo (de la L- o D-serina; Garner, P.; Park, J.M.; Org. Synth. IX, 300, 1998) con un compuesto de la fórmula VI puede efectuarse con agente reductor del tipo H₂ con un catalizador, p.ej. paladio, platino, rutenio o similares, en un soporte del tipo carbón, o NaBH₄, LiBH₄, NaBH(OAc)₃, Na(CN)BH₃ en un disolvente del tipo MeOH, EtOH, diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, dioxano o mezclas de los mismos, en presencia de tamices moleculares o un ácido prótico activado, por ejemplo HCl o un ácido carboxílico o un ácido activador de Lewis, p.ej. ZnCl₂ o Ti(OiPr)₄, a una temperatura de -10 a 60°C durante 1-40 h.

30 Las condiciones preferidas son: Pd/C y H₂ a presión atmosférica en MeOH a t.amb. durante una noche.

35 Paso H: la obtención de un compuesto sustituido por heteroarilo de la fórmula III puede efectuarse por sustitución nucleófila del compuesto III-2 con un heterociclo sustituido por halógeno del tipo 2-fluorpiridina, 4-fluorpiridina, 2-cloro-pirimidina, 4-cloropirimidina u otros análogos sustituidos, a temperatura elevada, por ejemplo del intervalo de 60 a 240°C, en un disolvente inerte, del tipo etanol, propanol o isopropanol. Esta reacción de sustitución puede efectuarse por calentamiento convencional o de microondas durante un período de tiempo comprendido entre varios minutos y varias horas.

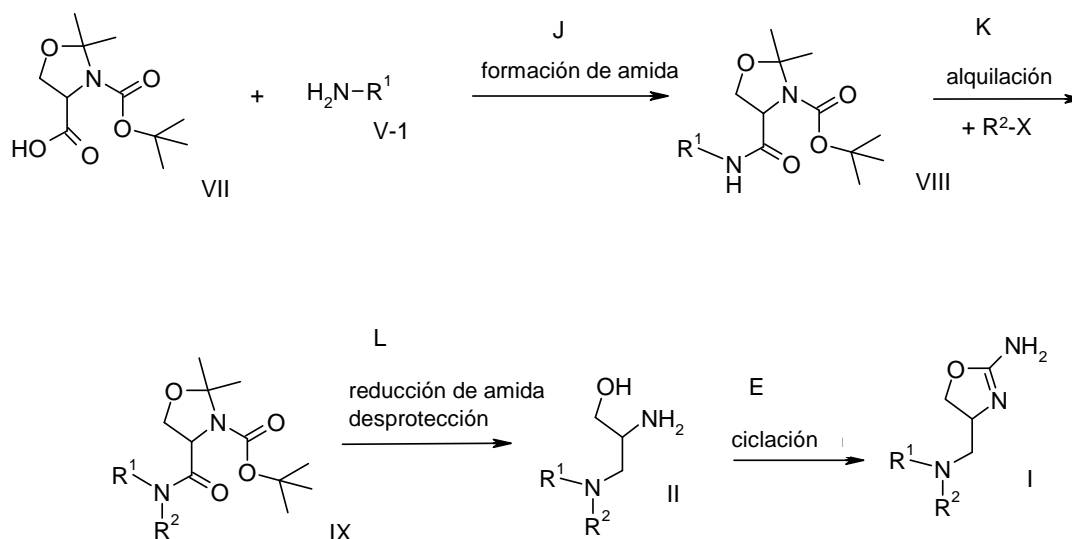
Las condiciones preferidas son: calentamiento de un matraz cerrado en microondas a 180°C durante 30 min en isopropanol.

40 A continuación puede convertirse el compuesto intermedio III en el producto I del modo descrito en el procedimiento general 1, esquema 2.

Procedimiento general 3

Los compuestos de la fórmula I puede obtenerse también del modo siguiente:

Esquema 4



- 5 Paso J: la formación de amida del ácido quiral VII (el isómero (S) puede obtenerse con arreglo a Chattopadhyay y col., *Synthesis* 8, 1289, 2006; el isómero (R) puede obtenerse con arreglo a Micale y col., *J. Med. Chem.* 49, 3064, 2006) con un compuesto de la fórmula V-1 puede llevarse a cabo con un reactivo de formación de amida como pueda ser el cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), el tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) o el hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) o el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y una base, por ejemplo la trietilamina o la etilidiisopropilamina, en un disolvente del tipo THF, DMF o diclorometano, a una temperatura de -10 a 60°C, durante 1 - 40 h.

Las condiciones preferidas son: el uso del cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico y diisopropiletilamina en diclorometano a t.amb. durante una noche.

- 15 Paso K: la alquilación de la amida VIII puede efectuarse empleando una base del tipo NaH, CS_2CO_3 , KOH, LiOH, NaOMe o NaOEt, en un disolvente del tipo acetona, DMF, DMSO, acetonitrilo, tolueno, EtOH o MeOH y opcionalmente, si fuera apropiado, un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo el bromuro de tetrabutilamonio o un aditivo del tipo éter corona, yoduro de tetrabutilamonio o yoduro potásico, entre t.amb. y 120°C durante 1 -24 h.

- 20 Las condiciones preferidas son: hidruro sódico en sulfóxido de dimetilo a temperatura ambiente durante una noche.

Paso L: la reducción de la amida puede realizarse con un borano, un complejo de borano-tetrahidrofurano, un complejo de borano-sulfuro de dimetilo o borhidruro sódico/eterato de trifluoruro de boro en disolventes inertes, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano u otros éteres, y posterior purificación en medio ácido que provoca además la eliminación simultánea de los grupos protectores de amino-alcohol. La purificación en medio ácido puede efectuarse con un ácido inorgánico, por ejemplo HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 o con 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 , entre 0 y 60°C.

- 30 Las condiciones preferidas son: tratamiento con borano/THF a 60°C durante 2 horas y posterior calentamiento con HCl 4N a 60°C durante 2 horas.

Paso E: la ciclación del aminoalcohol en la correspondiente 2-aminooxazolina de la fórmula I puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K_2CO_3 como base, a t.amb. durante una noche.

Aislamiento y purificación de los compuestos

- 35 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

- 45 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.

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.

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

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

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 Mg²⁺ 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 aminas trazas (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.

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 48.000×g 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 48.000×g 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 48.000×g 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-tetrahidro-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-tetrahidro-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 polietilenimina 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 y/o en la rata sobre el TAAR1 situados en el intervalo inferior a 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
1	0,0009/0,0019	87	-/0,0073	133	0,0042/0,0049
3	0,001/0,001	92	-/0037	134	0,0057/0,0036

7	0,0014/0,0003	94	-/0051	135	0,0087/0,0489
11	0,0035/0,0009	95	-/0,0015	138	0,0044/0,0093
15	0,0224/0,0008	99	0,006/0,0032	139	0,0041/0,0016
27	0,0073/0,0016	100	0,0027/0,003	140	0,0026/0,0041
28	0,0023/0,0006	105	0,0038/0,0635	141	0,0034/0,0009
30	0,0163/0,0017	106	0,0041/0,0188	145	0,0082/0,0048
31	0,0013/0,0019	107	0,0039/0,0149	146	0,0031/0,0062
32	0,0028/0,0006	109	0,0025/0,0017	152	0,0032/0,0072
33	0,0022/0,0002	111	0,006/0,0587	157	0,0017/0,0021
34	0,0012/0,0047	113	0,0028/0,0062	158	0,0022/0,0004
37	0,0097/0,0018	117	0,0028/0,0182	159	0,0053/0,0014
40	0,0011/0,002	119	0,0011/0,0042	160	0,0013/0,0009
42	0,0264/0,0011	125	0,0023/0,0056	162	0,0077/0,0155
53	0,0187/0,0009	126	0,0016/0,0012	163	0,0029/0,0052
55	0,0288/0,0006	127	0,0046/0,0157	165	0,0014/0,0009
65	0,0019/0,0027	128	0,0047/0,0116	167	0,0051/0,0097
77	0,0004/-	129	0,0088/0,0027	175	0,0092/0,0083
83	-/0,001	132	0,0047/0,0248		

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.

5

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.

10

15

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.

20

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.

25

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 psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

30

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.

35

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
40	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

45

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.

5 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	---
10	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

15 Procedimiento de fabricación

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

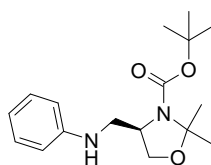
20 Parte experimental

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

Ejemplo 1

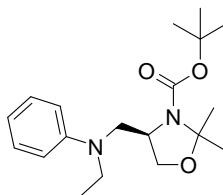
(R)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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



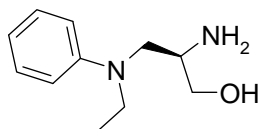
30 A una solución agitada de (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo (2,07 g) en metanol (25 ml) se le añaden a t.amb. en atmósfera de argón la anilina (763 mg), ZnCl₂ (4,47 g) y NaBH₃CN (1,55 g). Se agita la mezcla a 40°C durante 16 h, después se enfría a t.amb. y se concentra, obteniéndose una pasta amarilla. Se recoge esta en EtOAc y H₂O. 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 4:1), obteniéndose el (R)-2,2-dimetil-4-fenilaminometil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,21 g, 88 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP) = 307,4 ([M+H]⁺).

- 35 b) (R)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



40 A una solución agitada del (R)-2,2-dimetil-4-fenilaminometil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (730 mg) en metanol (20 ml) se le añaden a t.amb. en atmósfera de argón el acetaldehído (0,67 ml), ZnCl₂ (1,30 g) y NaBH₃CN (0,45 g). Se calienta la mezcla a 40°C y se continúa la agitación a esta temperatura durante 17 h. Se enfría la mezcla a t.amb., se adsorbe directamente sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 4:1), obteniéndose el (R)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (614 mg, 77 %) en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 335,5 ([M+H]⁺).

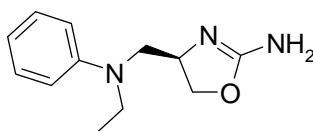
- c) (R)-2-amino-3-(etil-fenil-amino)-propan-1-ol



45

5 A una solución agitada del (R)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (608 mg) en dioxano (5,5 ml) se le añade a t.amb. en atmósfera de argón una solución de HCl (4 M en dioxano; 4,54 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche 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 purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (columna: Isolute® SPE flash NH₂, gel de sílice con grupo funcionales aminopropilo; CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose el (R)-2-amino-3-(etil-fenil-amino)-propan-1-ol (297 mg, 84 %) en forma de sólido amorfo de color blanco mate. EM (ISP) = 195,3 ([M+H]⁺).

d) ((R)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

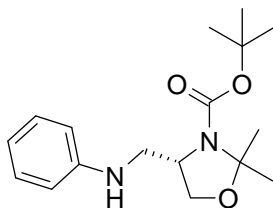


10 A una solución agitada del (R)-2-amino-3-(etil-fenil-amino)-propan-1-ol (235 mg) en THF (10 ml) se le añaden a t.amb. en atmósfera de argón el carbonato potásico (334 mg) y una solución de bromuro de cianógeno (256 mg) en THF (5 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 18 h. Se diluye la mezcla (una suspensión blanca mate) con EtOAc y se lava con H₂O. 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 (columna: Isolute® SPE flash NH₂, gel de sílice con funcionales grupos aminopropilo; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose la (R)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (142 mg, 54 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP) = 220,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2

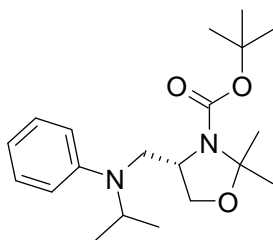
(S)-4-[(isopropil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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



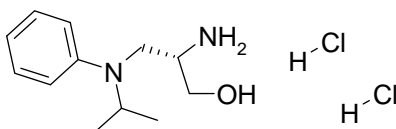
25 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.a se hace reaccionar el (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo con anilina, obteniéndose el (S)-2,2-dimetil-4-fenilaminometil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 307,3 ([M+H]⁺).

b) (S)-4-[(isopropil-fenil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



30 A una solución agitada del (S)-2,2-dimetil-4-fenilaminometil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (650 mg) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se le añaden a t.amb. en atmósfera de argón el 2-metoxipropeno (0,30 ml), ácido trifluoracético (0,16 ml) y triacetoxiborhidruro sódico (674 mg). Se calienta la mezcla a 40°C durante una noche. Se enfría la mezcla a t.amb., se adsorbe directamente sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía (SiO₂; gradiente: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 7:3), obteniéndose el (S)-4-[(isopropil-fenil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (659 mg, 89 %) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 349,5 ([M+H]⁺).

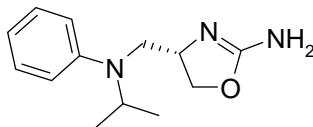
35 c) diclorhidrato del ((S)-2-amino-3-(isopropil-fenil-amino)-propan-1-ol



A una solución agitada del (S)-4-[(isopropil-fenil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (650 mg) en dioxano (5 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de HCl (4M en dioxano; 9,33 ml). Se agita la mezcla durante una noche. Se concentra la mezcla y se seca el residuo, obteniéndose el diclorhidrato del (S)-2-amino-3-(isopropil-fenil-amino)-propan-1-ol (616 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido amorfo de color blanco mate. EM (ISP) = 209,3 ([M+H]⁺).

5

d) (S)-4-[(isopropil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



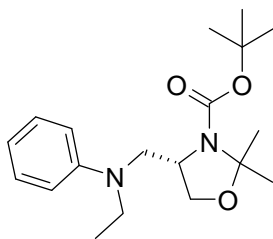
De modo similar al descrito en el ejemplo 1.d se hace reaccionar el diclorhidrato del (S)-2-amino-3-(isopropil-fenil-amino)-propan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-[(isopropil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM (ISP) = 234,3 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 3

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

a) (S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

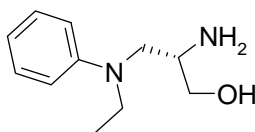


15

A una solución agitada de (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo (681 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añaden a t.amb. en atmósfera de argón tamices moleculares de 4Å (1,5 g) y N-etilnilina (0,25 ml). Después de agitar a t.amb. durante 15 min se añade el triacetoxiborhidruro sódico (1,68 g) en una porción, después el ácido acético (5 gotas) y se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se interrumpe la reacción con la adición cuidadosa de una solución de KHCO₃ del 10 % (15 ml). Se agita la mezcla bifásica a t.amb. durante 20 min y se filtra. Se extrae de nuevo la fase acuosa del líquido filtrado con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O y 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 4:1), obteniéndose el (S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (469 mg, 57 %) en forma de aceite anaranjado viscoso. EM (ISP) = 335,5 ([M+H]⁺).

20

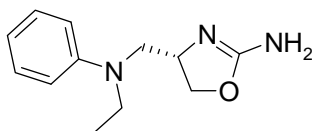
b) (S)-2-amino-3-(etil-fenil-amino)-propan-1-ol



De modo similar al descrito en el ejemplo 1.c se convierte el (S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en el (S)-2-amino-3-(etil-fenil-amino)-propan-1-ol. Aceite viscoso de color ligeramente marrón. EM (ISP) = 195,1 ([M+H]⁺).

30

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

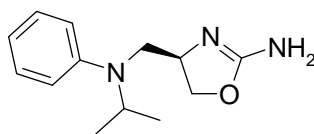


De modo similar al descrito en el ejemplo 1.d se hace reaccionar el (S)-2-amino-3-(etil-fenil-amino)-propan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 220,4 ([M+H]⁺).

35

Ejemplo 4

(R)-4-[(isopropil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

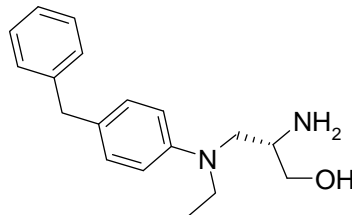


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y anilina. EM (ISP) = 234,3 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 5

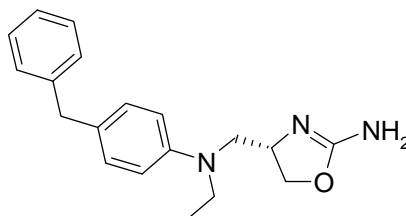
(S)-4-(((4-bencil-fenil)-etil-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

a) (S)-2-amino-3-[(4-bencil-fenil)-etil-amino]-propan-1-ol



A una solución agitada del (S)-4-(((4-bencil-fenil)-etil-amino)-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (405 mg; obtenido de modo similar al ejemplo 1.a y 1.b a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-bencilanilina) en dioxano (5 ml) se le añade a t.amb. en atmósfera de argón una solución de HCl (4M en dioxano; 4,77 ml). Se agita la mezcla durante una noche 16 h, después se concentra. Se recoge el residuo en CH₂Cl₂/MeOH 95:5 y NaOH 1N. Se extrae de nuevo la fase acuosa con CH₂Cl₂/MeOH 95:5. 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 (columna: Isolute® SPE flash NH₂, gel de sílice con funcionales grupos aminopropilo; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose el (S)-2-amino-3-[(4-bencil-fenil)-isopropil-amino]-propan-1-ol (192 mg, 71 %) en forma de sólido incoloro y amorfo. EM (ISP) = 285,3 ([M+H]⁺).

b) (S)-4-(((4-bencil-fenil)-etil-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

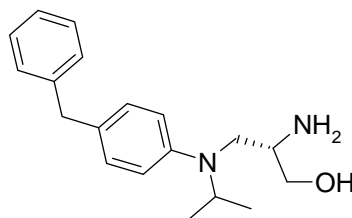


De modo similar al descrito en el ejemplo 1.d se hace reaccionar (S)-2-amino-3-[(4-bencil-fenil)-isopropil-amino]-propan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-(((4-bencil-fenil)-etil-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Goma incolora. EM (ISP) = 310,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 6

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

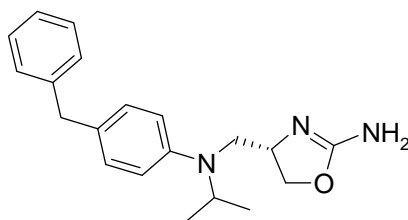
a) (S)-2-amino-3-[(4-bencil-fenil)-isopropil-amino]-propan-1-ol



De modo similar al descrito en el ejemplo 5.a se convierte el (S)-4-(((4-bencil-fenil)-isopropil-amino)-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido de modo similar al ejemplo 2.a y 2.b a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-bencilanilina) en el (S)-2-amino-3-[(4-bencil-fenil)-isopropil-amino]-propan-1-ol. Sólido amorfo e incoloro. EM (ISP) = 299,5 ([M+H]⁺).

30

b) (S)-4-(((4-bencil-fenil)-isopropil-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

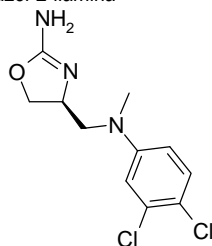


De modo similar al descrito en el ejemplo 1.d se hace reaccionar el (S)-2-amino-3-[(4-bencil-fenil)-isopropil-amino]-propan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-[[[4-bencil-fenil)-isopropil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 324,4 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 7

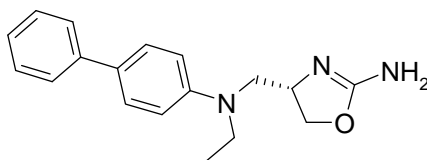
(S)-4-[[[3,4-dicloro-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y la 3,4-dicloroanilina. Sólido blanco. EM (ISP) = 278,2 ([C³⁷C³⁷]M+H]⁺), 276,1 ([C³⁷C³⁵]M+H]⁺), 274,2 ([C³⁵C³⁵]M+H]⁺).

Ejemplo 8

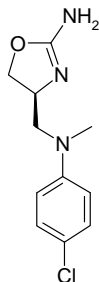
(S)-4-[[[bifenil-4-il-etil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-aminobifenilo. Sólido blanco. EM (ISP) = 296,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 9

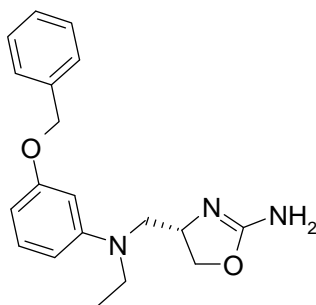
20 (S)-4-[[[4-cloro-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloroanilina. Sólido blanco. EM (ISP) = 242,2 ([C³⁷]M+H]⁺), 240,2 ([C³⁵]M+H]⁺).

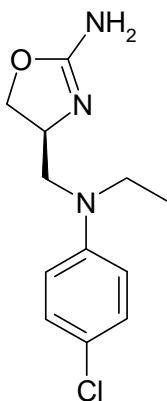
Ejemplo 10

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



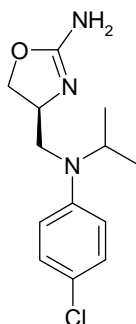
De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-bencloxi-anilina. Sólido amorfo incoloro. EM (ISP) = 326,3 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 11
(S)-4-[[[(4-cloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



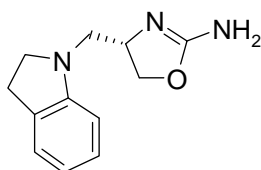
De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloroanilina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 256,3 ([¹³⁷ClM+H]⁺), 254,2 ([³⁵ClM+H]⁺).

- 10 Ejemplo 12
(S)-4-[[[(4-cloro-fenil)-isopropil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 270,3 ([¹³⁷ClM+H]⁺), 268,3 ([³⁵ClM+H]⁺).

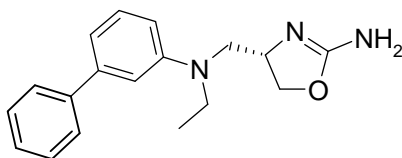
- Ejemplo 13
(S)-4-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 3 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo e indolina. Sólido blanco. EM (ISP) = 218,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 14

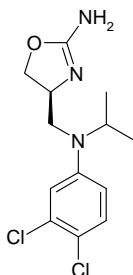
(S)-4-[(bifenil-3-il-etil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-aminobifenilo. Sólido amorfo e incoloro. EM (ISP) = 296,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 15

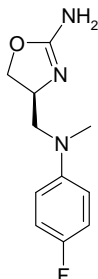
(S)-4-[(3,4-dicloro-fenil)-isopropil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3,4-dicloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 306,2 ([³⁷Cl³⁷ClM+H]⁺), 304,1 ([³⁷Cl³⁵ClM+H]⁺), 302,2 ([³⁵Cl³⁵ClM+H]⁺).

Ejemplo 16

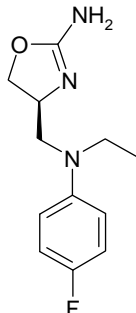
(S)-4-[(4-fluor-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluoraniлина. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 224,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 17

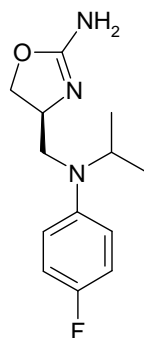
20 (S)-4-[(etil-(4-fluor-fenil)-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluoraniлина. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 238,3 ([M+H]⁺).

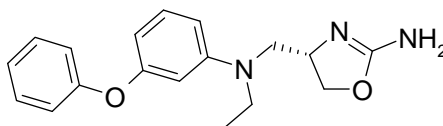
25 Ejemplo 18

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



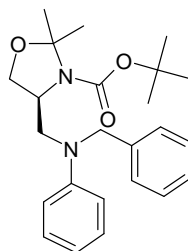
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluoranilina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 252,1 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 19
(S)-4-[[etil-(3-fenoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



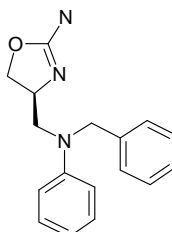
De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-fenoxianilina. Sólido amorfo amarillo. EM (ISP) = 312,3 ([M+H]⁺).

- 10 Ejemplo 20
(S)-4-[[bencil-fenil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
a) (S)-4-[[bencil-fenil-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



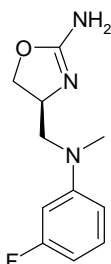
- 15 A una solución agitada de (S)-2,2-dimetil-4-fenilaminometil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (495 mg; ejemplo 2.a) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añaden a t.amb. y en atmósfera de argón el benzaldehído-dimetil-acetal (0,37 ml), ácido trifluoracético (0,13 ml) y triacetoxiborhidruro sódico (571 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se adsorbe la mezcla directamente sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía (SiO₂; gradiente: heptano → heptano/EtOAc 7:3), obteniéndose el (S)-4-[[bencil-fenil-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (492 mg, 77 %) en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 397,4 ([M+H]⁺).

- 20 b) (S)-4-[[bencil-fenil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



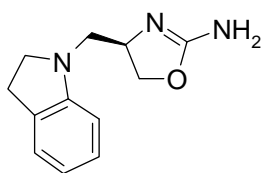
De modo similar al descrito en el ejemplo 1.c y 1.d se convierte el (S)-4-[[bencil-fenil-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en la (S)-4-[[bencil-fenil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Goma incolora. EM (ISP) = 282,1 ([M+H]⁺).

- 25 Ejemplo 21
(S)-4-[[[3-fluor-fenil)-metil]-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



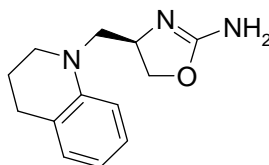
De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-fluoranilina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 224,1 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 22
(R)-4-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



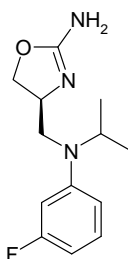
De modo similar al descrito en el ejemplo 3 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo e indolina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 218,4 ([M+H]⁺).

- 10 Ejemplo 23
(R)-4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



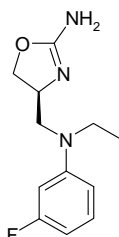
- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 3 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 232,1 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 24
(S)-4-(((3-fluor-fenil)-isopropil-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-fluoranilina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 252,4 ([M+H]⁺).

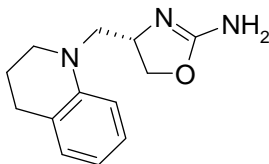
- Ejemplo 25
(S)-4-((etil-(3-fluor-fenil)-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-fluoranilina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 238,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 26

5 (S)-4-((3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

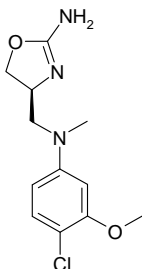


De modo similar al descrito en el ejemplo 3 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 232,1 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 27

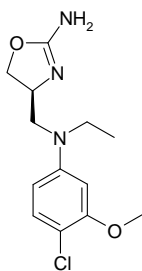
(S)-4-(((4-cloro-3-metoxi-fenil)-metil-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloro-3-metoxianilina. Sólido blanco. EM (ISP) = 272,3 ([³⁷Cl]M+H]⁺), 270,3 ([³⁵Cl]M+H]⁺).

Ejemplo 28

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

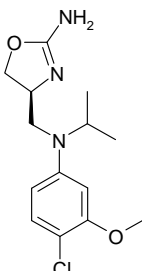


20

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloro-3-metoxianilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 286,2 ([³⁷Cl]M+H]⁺), 284,3 ([³⁵Cl]M+H]⁺).

Ejemplo 29

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

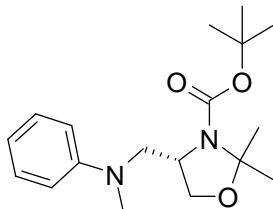


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloro-3-metoxianilina. Goma blanca mate. EM (ISP) = EM (ISP) = 300,2 ([³⁷Cl]M+H]⁺), 298,3 ([³⁵Cl]M+H]⁺).

Ejemplo 30

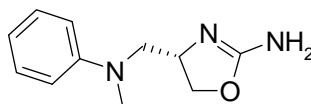
(S)-4-[(metil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

a) (S)-2,2-dimetil-4-[(metil-fenil-amino)-metil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



5 A una solución agitada del (S)-2,2-dimetil-4-fenilaminometil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (500 mg; ejemplo 2.a) en metanol (10 ml) se le añaden a t.amb. y en atmósfera de argón el formaldehído (solución al 37 % en H₂O; 0,62 ml), cloruro de cinc (890 mg) y NaBH₃CN (308 mg). Se calienta la mezcla a 40°C y se continúa la agitación a esta temperatura durante 2 h. Se concentra la mezcla y se recoge el residuo en EtOAc/H₂O. Se filtra la mezcla bifásica. Se extrae de nuevo la fase acuosa del líquido filtrado 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: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 85:15), obteniéndose el (S)-2,2-dimetil-4-[(metil-fenil-amino)-metil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (462 mg, 88 %) en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 321,4 ([M+H]⁺).

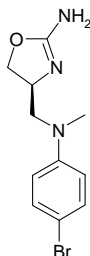
b) (S)-4-[(metil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.c y 1.d se convierte el (S)-2,2-dimetil-4-[(metil-fenil-amino)-metil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en la (S)-4-[(metil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Goma incolora. EM (ISP) = 206,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 31

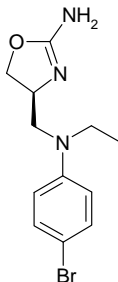
(S)-4-[[4-(4-bromo-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-bromoanilina. Sólido blanco. EM (ISP) = 286,1 ([{Br⁸¹}M+H]⁺), 284,2 ([{Br⁷⁹}M+H]⁺).

Ejemplo 32

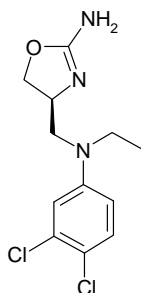
(S)-4-[[4-(4-bromo-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-bromoanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 300,2 ([{Br⁸¹}M+H]⁺), 298,2 ([{Br⁷⁹}M+H]⁺).

Ejemplo 33

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

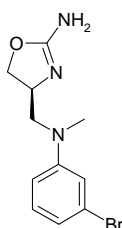


5

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3,4-dicloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 292,1 ($\{[C^{37}C^{37}]M+H\}^+$), 290,1 ($\{[C^{37}C^{35}]M+H\}^+$), 288,1 ($\{[C^{35}C^{35}]M+H\}^+$).

Ejemplo 34

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

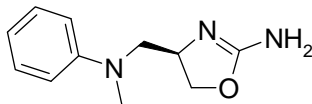


10

De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-bromoanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 286,1 ($\{[Br^{81}]M+H\}^+$), 284,2 ($\{[Br^{79}]M+H\}^+$).

Ejemplo 35

(R)-4-[(methyl-fenil-amino)-methyl]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



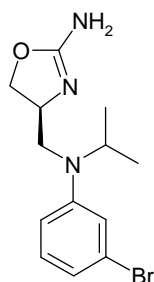
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 30 a partir del (R)-2,2-dimetil-4-fenilaminometil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1.a). Goma incolora. EM (ISP) = 206,1 ($[M+H]^+$).

20

Ejemplo 36

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

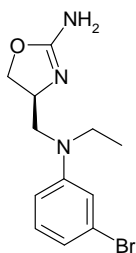


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-bromoanilina. Goma incolora. EM (ISP) = EM (ISP) = 314,2 ($\{[Br^{81}]M+H\}^+$), 312,2 ($\{[Br^{79}]M+H\}^+$).

Ejemplo 37

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

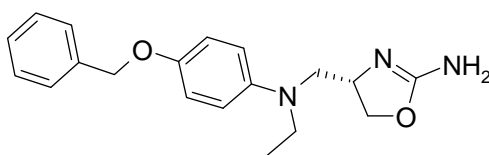


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-bromoanilina. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 300,2 ($\{[Br^{81}]M+H\}^+$), 298,2 ($\{[Br^{79}]M+H\}^+$).

5

Ejemplo 38

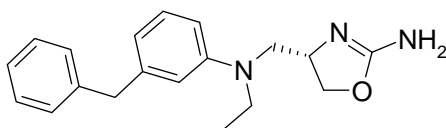
(S)-4-(((4-benciloxi-fenil)-etil-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-benciloxianilina. Aceite viscoso de color ligeramente marrón. EM (ISP) = 326,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 39

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

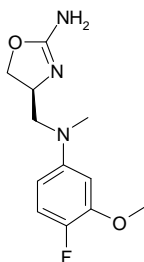


15

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-bencilanilina. Aceite viscoso de color ligeramente marrón. EM (ISP) = 310,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 40

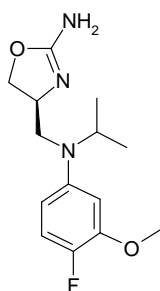
(S)-4-(((4-fluor-3-metoxi-fenil)-metil-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluor-3-metoxianilina. Goma incolora. EM (ISP) = 254,4 ($[M+H]^+$).

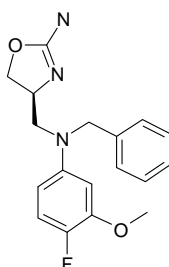
Ejemplo 41

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



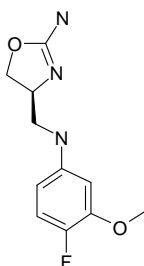
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluor-3-metoxianilina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 282,4 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 42
(S)-4-[[bencil-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



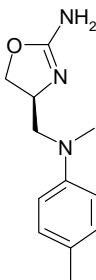
- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluor-3-metoxianilina. Goma incolora. EM (ISP) = 330,4 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 43
(S)-4-[(4-fluor-3-metoxi-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 A una solución agitada de la (S)-4-[[bencil-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (150 mg, ejemplo 42) en metanol (25 ml) se le añaden a t.amb. formiato amónico (30 mg) y paladio al 10 % sobre carbón activo (48 mg). Se agita la suspensión resultante a 75°C durante una noche, se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: diclorometano → diclorometano /metanol 9:1), obteniéndose la (S)-4-[(4-fluor-3-metoxi-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (39 mg, 36 %) en forma de goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 240,1 ([M+H]⁺).
- 20

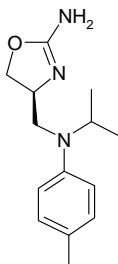
- Ejemplo 44
(S)-4-[(metil-p-tolil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-metilanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 220,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 45

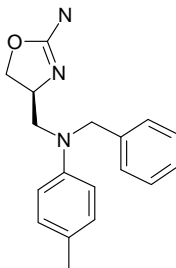
(S)-4-[(isopropil-p-tolil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-metilanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 248,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 46

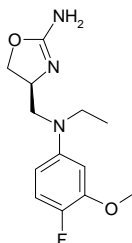
10 (S)-4-[(bencil-p-tolil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-metilanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 296,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 47

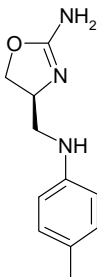
(S)-4-[[etil-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluor-3-metoxianilina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 268,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 48

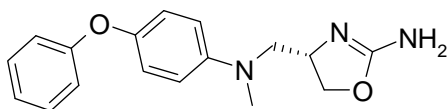
(S)-4-(p-tolil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 43 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (S)-4-[(bencil-p-tolil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 46). Goma incolora. EM (ISP) = 206,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 49

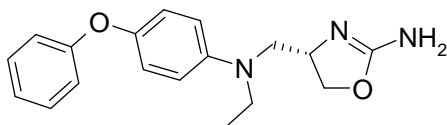
(S)-4-[[metil-(4-fenoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fenoxianilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 298,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 50

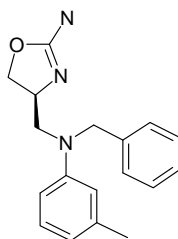
(S)-4-[[etil-(4-fenoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fenoxianilina. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 312,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 51

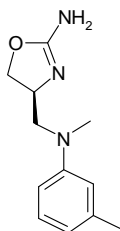
15 (S)-4-[[bencil-m-tolil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-metilanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 296,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 52

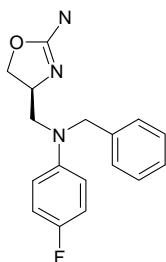
(S)-4-[[metil-m-tolil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-metilanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 220,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 53

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

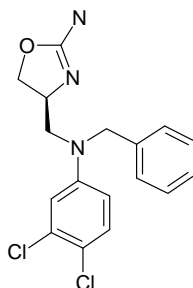


De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluoranilina. Goma ligeramente marrón. EM (ISP) = 300,3 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 54

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



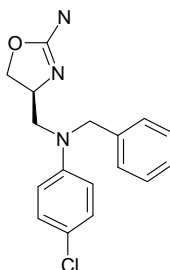
De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3,4-dicloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 354,2 ([³⁷Cl³⁷Cl³⁷]⁺M+H]⁺), 352,1 ([³⁷Cl³⁷Cl³⁵]⁺M+H]⁺), 350,3 ([³⁵Cl³⁵Cl³⁵]⁺M+H]⁺).

10

Ejemplo 55

(S)-4-[[bencil-(4-cloro-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

15

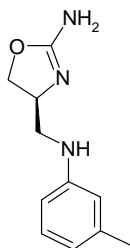


De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 318,1 ([³⁷Cl]⁺M+H]⁺), 316,1 ([³⁵Cl]⁺M+H]⁺).

Ejemplo 56

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

20

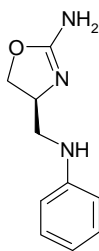


De modo similar al descrito en el ejemplo 43 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (S)-4-[[bencil-m-tolil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 51). Goma incolora. EM (ISP) = 206,4 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 57

(S)-4-fenilaminometil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

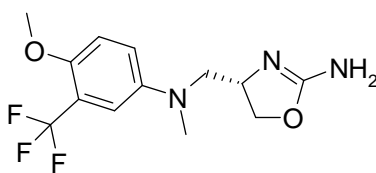


De modo similar al descrito en el ejemplo 43 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (S)-4-[(bencil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 20). Goma incolora. EM (ISP) = 192,3 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 58

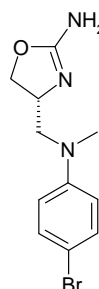
(S)-4-[[4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-metoxi-3-trifluormetil-anilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 304,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 59

(R)-4-[[4-bromo-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

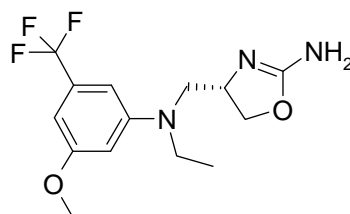


15

De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-bromoanilina. Sólido blanco. EM (ISP) = 285,9 ([{Br⁸¹}M+H]⁺), 283,9 ([{Br⁷⁹}M+H]⁺).

Ejemplo 60

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

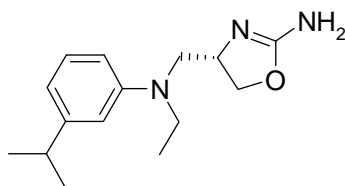


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-metoxi-5-trifluormetil-anilina. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 318,1 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 61

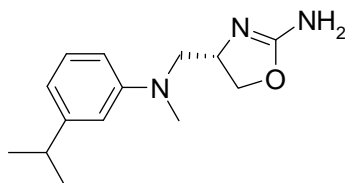
(S)-4-[[etil-(3-isopropil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-isopropilanilina. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 262,3 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 62

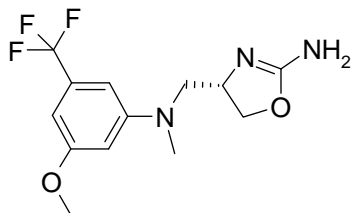
(S)-4-(((3-isopropil-fenil)-metil-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-isopropilanilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 248,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 63

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

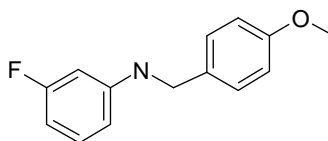


15 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-metoxi-5-trifluorometilanilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 304,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 64

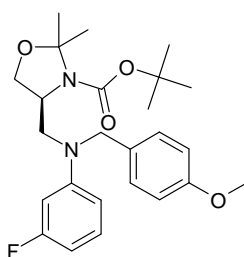
(S)-4-(((3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

20 a) (3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amina



25 A una solución agitada de anisaldehído (0,30 ml) en metanol (15 ml) se le añaden a t.amb. en atmósfera de argón la 3-fluoranilina (0,22 ml), ZnCl₂ (1,21 g) y NaBH₃CN (0,43 g). Se agita la mezcla a 40°C durante 1 h, se enfría a t.amb. y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano → heptano/EtOAc 7:3), obteniéndose la (3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amina (617 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP) = 232,1 ([M+H]⁺).

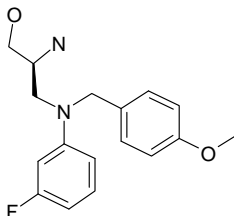
b) (S)-4-(((3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino)-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



A una solución agitada de (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo (600 mg) en metanol (15 ml) se le añaden a t.amb. y en atmósfera de argón la (3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amina (654 mg), ZnCl_2 (1,44 g) y NaBH_3CN (0,52 g). Se agita la mezcla a 50°C durante 16 h, después se enfría a t.amb. y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano \rightarrow heptano/ EtOAc 7:3), obteniéndose el (S)-4-[[[(3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (191 mg, 17%) en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 445,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5

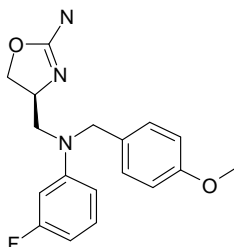
c) (S)-2-amino-3-[(3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-propan-1-ol



10

De modo similar al descrito en el ejemplo 1.c se convierte el (S)-4-[[[(3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en el (S)-2-amino-3-[(3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-propan-1-ol. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 305,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

d) (S)-4-[[[(3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

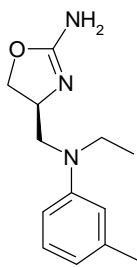


15

De modo similar al descrito en el ejemplo 1.d se hace reaccionar (S)-2-amino-3-[(3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-propan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-[[[(3-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 330,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 65

20 (S)-4-[[etil-m-tolil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

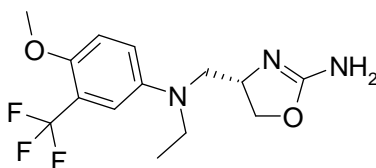


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-metilaniлина. Goma incolora. EM (ISP) = 234,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 66

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

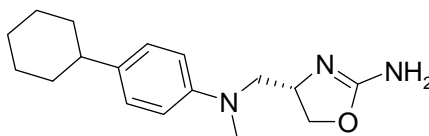


30

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-metoxi-3-trifluorometilaniлина. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 318,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 67

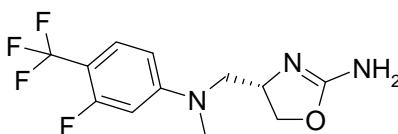
(S)-4-[[[4-ciclohexil-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-ciclohexilanilina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 288,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 68

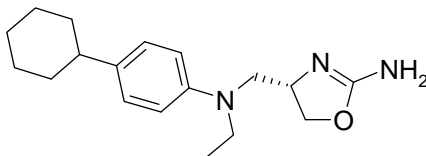
(S)-4-[[[3-fluor-4-trifluorometil-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-fluor-4-trifluorometilanilina. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 292,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 69

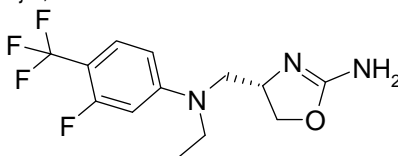
(S)-4-[[[4-ciclohexil-fenil]-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-ciclohexilanilina. Aceite viscoso de color ligeramente marrón. EM (ISP) = 302,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 70

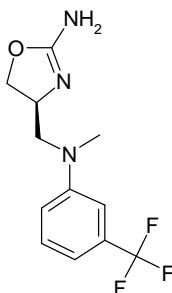
(S)-4-[[[etil-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-fluor-4-trifluorometilanilina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 306,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 71

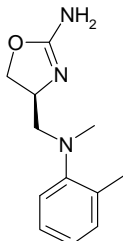
- 30 (S)-4-[[[metil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-trifluorometilanilina. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 273,9 ([M+H]⁺).

Ejemplo 72

5 (S)-4-[(metil-o-tolil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

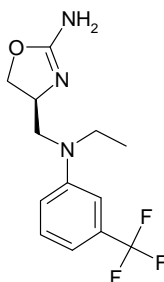


De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-metilaniлина. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 220,3 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 73

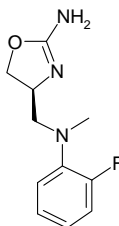
(S)-4-[[etil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-trifluorometilanilina. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 288,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 74

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

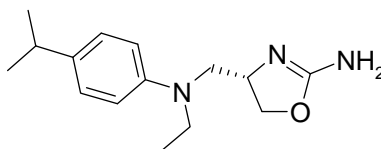


20

De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-fluoranilina. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 224,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 75

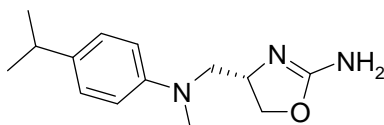
(S)-4-[[etil-(4-isopropil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-isopropilanilina. Sólido ceroso de color blanco mate. EM (ISP) = 262,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 76

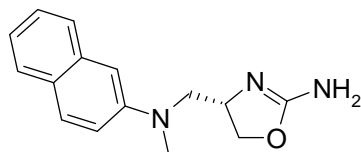
(S)-4-[[4-isopropil-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-isopropilanilina. Sólido ceroso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 248,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 77

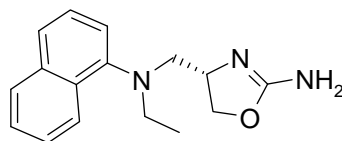
(S)-4-[(metil-naftalen-2-il-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y β-naftil- amina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 256,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 78

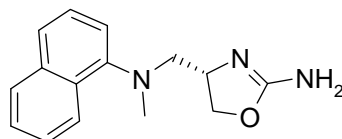
(S)-4-[(etil-naftalen-1-il-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y α-naftil- amina. Sólido ceroso incoloro. EM (ISP) = 270,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 79

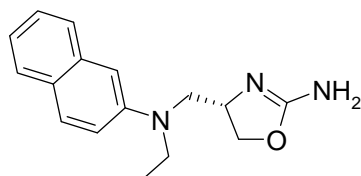
(S)-4-[(metil-naftalen-1-il-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y α-naftil- amina. Sólido ceroso incoloro. EM (ISP) = 256,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 80

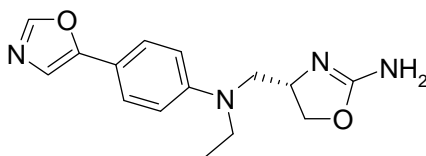
30 (S)-4-[(etil-naftalen-2-il-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 35 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y β-naftil- amina. Aceite viscoso de color ligeramente marrón. EM (ISP) = 270,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 81

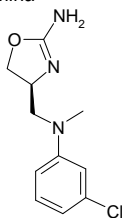
(S)-4-[[etil-(4-oxazol-5-il-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-oxazol-5-il-fenilamina. Aceite viscoso de color ligeramente marrón. EM (ISP) = 287,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 82

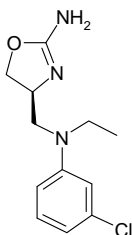
(S)-4-[[3-cloro-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-cloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 242,2 ([C³⁷]M+H]⁺), 240,1 ([C³⁵]M+H]⁺).

Ejemplo 83

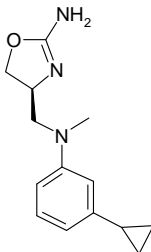
(S)-4-[[3-cloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-cloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 256,2 ([C³⁷]M+H]⁺), 254,1 ([C³⁵]M+H]⁺).

Ejemplo 84

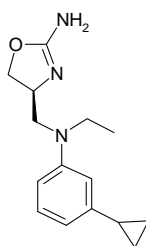
(S)-4-[[3-ciclopropil-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-ciclopropil-anilina. Goma incolora. EM (ISP) = 246,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 85

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

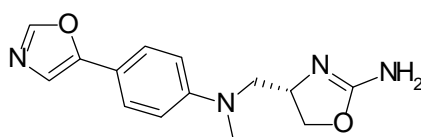


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-ciclopropilaminina. Goma incolora. EM (ISP) = 260,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 86

(S)-4-[[metil-(4-oxazol-5-il-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



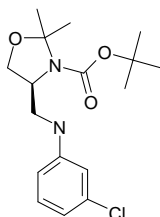
De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-oxazol-5-il-fenilamina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 273,0 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 87

(S)-4-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

a) (S)-4-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

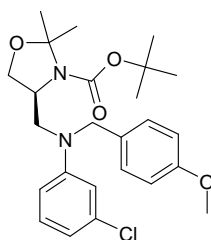


15

De modo similar al descrito en el ejemplo 1.a se hace reaccionar el (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo con 3-cloroanilina, obteniéndose el (S)-4-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 343,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 341,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

20

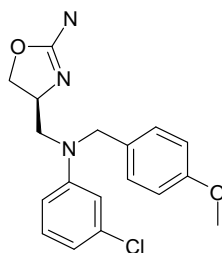
b) (S)-4-[(3-cloro-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



25

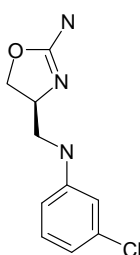
De modo similar al descrito en el ejemplo 20.a se hace reaccionar el (S)-4-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo con p-anisaldehído-dimetil-acetal, obteniéndose el (S)-4-[(3-cloro-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP) = 463,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 461,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

c) (S)-4-[(3-cloro-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



5 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.c y 1.d se convierte el (S)-4-[[[(3-cloro-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en la (S)-4-[[[(3-cloro-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP) = 348,3 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 346,1 ($[[C^{35}]M+H]^+$).

d) (S)-4-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

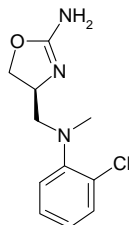


10 A una solución agitada de la (S)-4-[[[(3-cloro-fenil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (97 mg) en diclorometano (10 ml) se le añaden a t.amb. anisol (0,31 ml) y ácido trifluoracético (2,74 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 48 h y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separan las fases, se seca la fase orgánica y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: diclorometano → diclorometano/metanol 85:15), obteniéndose la (S)-4-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (22 mg, 35%) en forma de goma blanca. EM (ISP) = 228,1 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 226,2 ($[[C^{35}]M+H]^+$).

15

Ejemplo 88

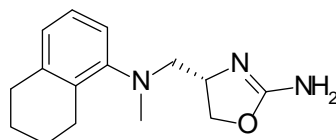
(S)-4-[[[(2-cloro-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-cloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 242,1 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 240,1 ($[[C^{35}]M+H]^+$).

Ejemplo 89

(S)-4-[[[metil-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



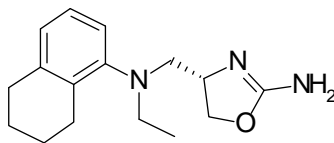
25

De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP) = 260,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 90

(S)-4-[[[etil-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

30

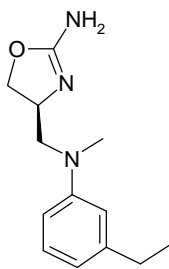


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilamina. Aceite viscoso amarillo. EM (ISP) = 274,4 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 91

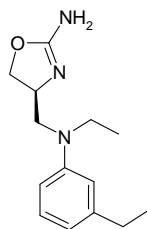
(S)-4-[[[3-etil-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-etilanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 234,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 92

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

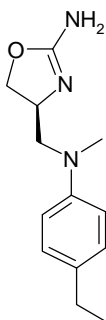


15

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-etilanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 248,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 93

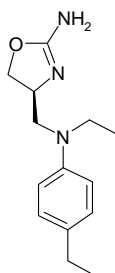
(S)-4-[[[4-etil-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-etilanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 234,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 94

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

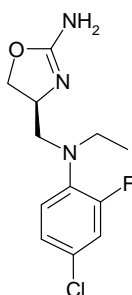


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-etilaniolina. Goma incolora. EM (ISP) = 248,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 95

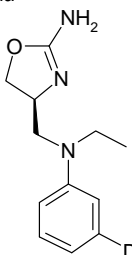
(S)-4-[[4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloro-2-fluoranilina. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 274,0 ([C¹³⁷]M+H]⁺), 272,2 ([C¹³⁵]M+H]⁺).

Ejemplo 96

(S)-4-[[etil-(3-[H²]-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



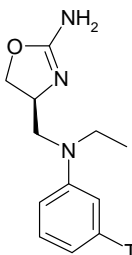
15

Se disuelven 5,0 mg de (S)-4-[[3-(bromo-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 37) en 0,5 ml de THF y se tratan con 9,4 μ l de trietilamina y 1,8 mg de Pd al 10 % sobre C. Se enfría a -78°C la suspensión negra y se somete a vacío tres veces, purgando con D₂. Se agita la mezcla reaccionante negra a temperatura ambiente durante 1 h y se filtra a través de Dicalite. Se lava el Dicalite-sólido de Pd/C con 2x1 ml de CH₂Cl₂. Se concentra la solución transparente y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 96:4 y un 1 % de NH₄OH (al 25 % en agua)). Es necesaria una segunda purificación con el fin de obtener producto de una pureza del 98 %, que se consigue en una columna RP-18 (H₂O/MeCN 9:1 + un 1% de AcOH).

20

Ejemplo 97

25 (S)-4-[[etil-(3-[H³]-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

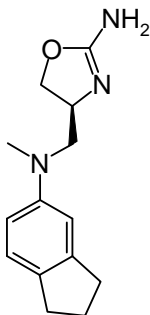


5 En un matraz de tritaci3n de 1 ml se introducen 2,5 mg de Pd al 10 % sobre C. Se disuelven 5,0 mg de (S)-4-[[[3-bromo-fenil]-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 37) en 0,4 ml de THF y se tratan con 4,7 μ l de trietilamina y 0,4 ml de MeOH. Se introduce tambi3n esta soluci3n en el matraz de tritaci3n. Se desgasifica la suspensi3n negra cuatro veces, se congela con N₂ l3quido y se purga con tritio (13 Ci). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se observa una presi3n de partida de 808 mbar. Pasada 1 h y 20 min se enfr3a la mezcla reaccionante con N₂ l3quido y se saca el tritio gaseoso hacia el dep3sito de gases residuales. Se desgasifica la suspensi3n una vez y se condensa el disolvente en un vial. Se trata el s3lido negro 3 veces con 1 ml de MeOH y se condensa de nuevo el disolvente en un vial. Se suspende el residuo en 10 ml de EtOH y se filtra a trav3s de un filtro de poliamida de 0,2 μ m, obteni3ndose una soluci3n incolora del producto en bruto, de una actividad de 385 mCi, que se disuelve con EtOH hasta 50 ml. Se obtiene el producto en bruto en una pureza del 88,3 %, que se analiza por cromatograf3a de capa fina (CCF) radiogr3fica (fase s3lida: Merck RP-18 F254s, eluyente: MeCN/H₂O 1:1 + 1% AcOH, R_f (producto) = 0,46, R_f (material de partida) = 0,38).

15 Se concentran 53,9 mCi (7,7 ml) de la soluci3n etan3lica y se purifica por cromatograf3a en columna RP-18 (eluyente = H₂O/MeCN 9:1 + un 1% de AcOH). Se analizan las fracciones por HPLC (ver las condiciones m3s abajo) y se ajustan las fracciones que tienen una pureza de >98 % a pH ~10 con NH₄OH (al 25 % en agua). Se re3nen las fracciones, se filtran a trav3s de una placa RP-18 y se lavan con agua. Se descarta esta soluci3n acuosa. Se eluye el producto de la placa RP con EtOH y se diluye a 25 ml. Se obtienen 25,0 mCi (46,4 %) del producto, que tiene una pureza del 98,9 %.

Ejemplo 98

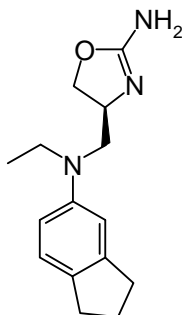
(S)-4-[[indan-5-il-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 5-aminoindano. S3lido blanco. EM (ISP) = 246,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 99

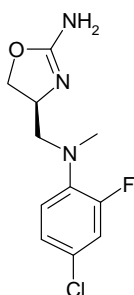
(S)-4-[[etil-indan-5-il-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 5-aminoindano. S3lido blanco mate. EM (ISP) = 260,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 100

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

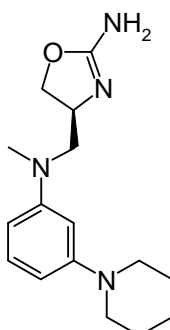


De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloro-2-fluoranilina. Sólido blanco. EM (ISP) = 260,1 ($[[C^{137}]M+H]^+$), 258,0 ($[[C^{35}]M+H]^+$).

5

Ejemplo 101

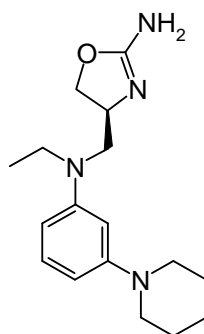
(S)-4-[[metil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-piperidin-1-ilanilina. Aceite viscoso amarillo. EM (ISP) = 289,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 102

(S)-4-[[etil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



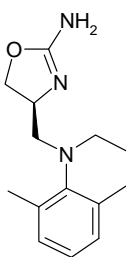
15

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-piperidin-1-ilanilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 303,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 103

(S)-4-[[2,6-dimetil-fenil]-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

20

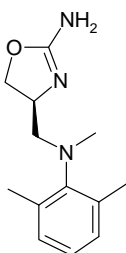


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2,6-dimetilanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 248,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 104

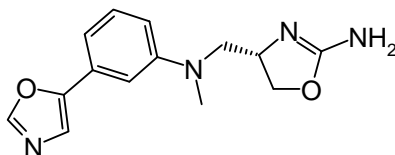
(S)-4-(((2,6-dimetil-fenil)-metil-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2,6-dimetilanilina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 234,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 105

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

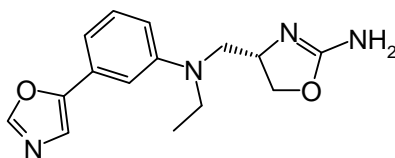


15

De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-(1,3-oxazol-5-il)amina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 273,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 106

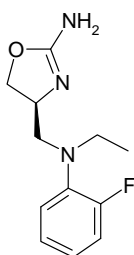
(S)-4-([etil-(3-oxazol-5-il-fenil)-amino]-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-(1,3-oxazol-5-il)amina. Aceite viscoso amarillo. EM (ISP) = 287,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 107

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

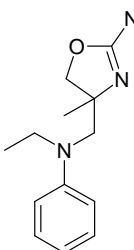


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-fluor-anilina. Goma incolora. EM (ISP) = 238,1 ([M+H]⁺).

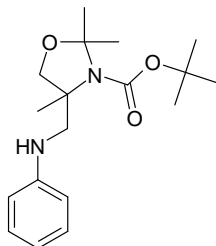
5

Ejemplo 108

(RS)- 4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

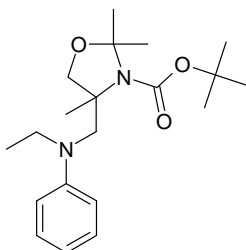


10 a) (RS)-2,2,4-trimetil-4-fenilaminometil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



15 A una solución agitada de (RS)-4-formil-2,2,4-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (300 mg) en metanol (3 ml) se le añade a t.amb. la anilina (132 mg) y se calienta la mezcla a 80°C durante 3 h. Después se añade el NaBH₄ (93 mg) y se agita la mezcla a 60°C durante 16 h, se enfría a t.amb. y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano/acetato de etilo), obteniéndose el (RS)-2,2,4-trimetil-4-fenilaminometil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (181 mg, 46%) en forma de aceite amarillo. EM (ISP) = 321,1 ([M+H]⁺).

b) (RS)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-2,2,4-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

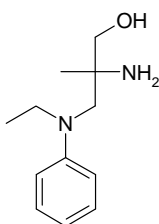


20

De modo similar al descrito en el ejemplo 1.b se hace reaccionar el (RS)-2,2,4-trimetil-4-fenilaminometil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo con acetaldehído, obteniéndose el (RS)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-2,2,4-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Aceite incoloro. EM (ISP) = 349,5 ([M+H]⁺).

25

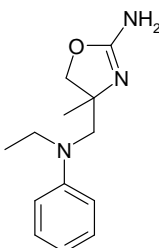
c) (RS)-2-amino-3-(etil-fenil-amino)-2-metil-propan-1-ol



De modo similar al descrito en el ejemplo 1.c se hace reaccionar el (RS)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-2,2,4-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo con cloruro de hidrógeno, obteniéndose el (RS)-2-amino-3-(etil-fenil-amino)-2-metil-propan-1-ol. Aceite incoloro. EM (ISP) = 209,3 ([M+H]⁺).

5

d) (RS)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

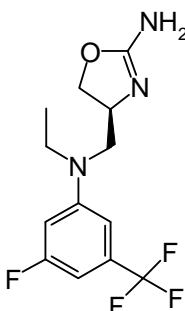


De modo similar al descrito en el ejemplo 1.d se hace reaccionar el (RS)-2-amino-3-(etil-fenil-amino)-2-metil-propan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (RS)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en forma de goma incolora. EM (ISP) = 234,0 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 109

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

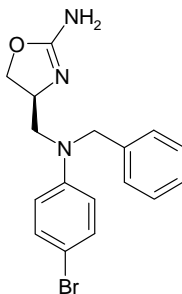


15

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-fluor-5-trifluorometilanilina. Sólido ceroso blanco. EM (ISP) = 306,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 110

20 (S)-4-[(bencil-(4-bromo-fenil)-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

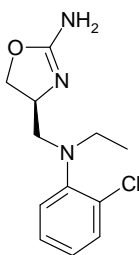


De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-bromoanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 362,2 ([Br⁸¹]M+H)⁺, 360,1 ([Br⁷⁹]M+H)⁺.

25

Ejemplo 111

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

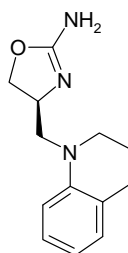


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-cloro-anilina. Goma incolora. EM (ISP) = 256,2 ([[C³⁷]M+H]⁺), 254,1 ([[C³⁵]M+H]⁺).

5

Ejemplo 112

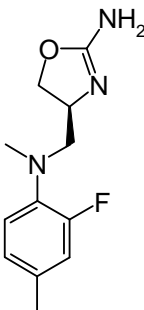
(S)-4-[(etil-o-tolil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y o-toluidina. Goma incolora. EM (ISP) = 234,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 113

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

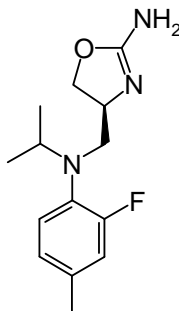


15

De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-fluor-4-metil-anilina. Sólido ceroso blanco. EM (ISP) = 238,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 114

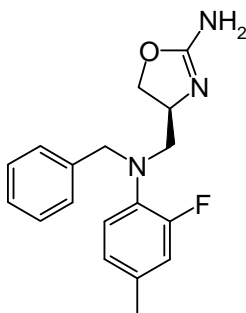
(S)-4-[[2-fluor-4-metil-fenil]-isopropil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 De modo similar al descrito en el ejemplo 2 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-fluor-4-metil-anilina. Sólido ceroso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 266,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 115

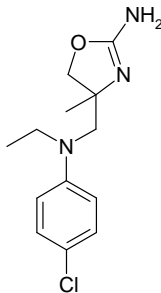
(S)-4-[[bencil-(2-fluor-4-metil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-fluor-4-metilaniлина. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 314,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 116

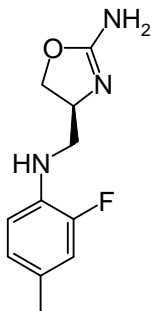
(RS)-4-[[[(4-cloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 109 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (RS)-4-formil-2,2,4-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y 4-cloro-anilina. Goma incolora. EM (ISP) = 270,3 ([C¹³]⁺M+H]⁺), 268,2 ([C¹⁵]⁺M+H]⁺).

Ejemplo 117

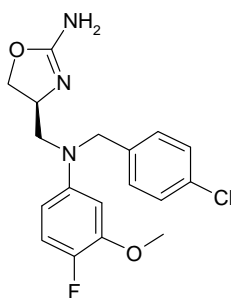
(S)-4-[[[2-fluor-4-metil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 De modo similar a los ejemplos 20 y 43 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-fluor-4-metilaniлина. Sólido ceroso blanco. EM (ISP) = 224,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 118

(S)-4-[[[(4-cloro-bencil)-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

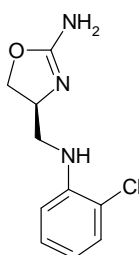


De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 4-fluor-3-metoxianilina y 4-clorobenzaldehído-dimetil-acetal. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 366,1 ([[C]³⁷]M+H]⁺), 364,2 ([[C]³⁵]M+H]⁺).

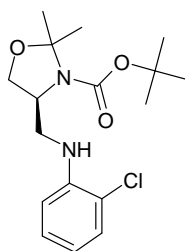
5

Ejemplo 119

(S)-4-[(2-cloro-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

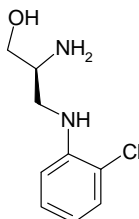


10 a) (S)-4-[(2-cloro-fenilamino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



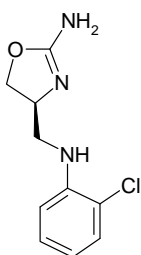
15 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.a se hace reaccionar el (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo con 2-cloroanilina, obteniéndose el (S)-4-[(2-cloro-fenilamino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP) = 343,2 ([[C]³⁷]M+H]⁺), 341,1 ([[C]³⁵]M+H]⁺).

b) (S)-2-amino-3-(2-cloro-fenilamino)-propan-1-ol



20 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.c se hace reaccionar el (S)-4-[(2-cloro-fenilamino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo con cloruro de hidrógeno, obteniéndose el (S)-2-amino-3-(2-cloro-fenilamino)-propan-1-ol. Sólido blanco. EM (ISP) = 203,2 ([[C]³⁷]M+H]⁺), 201,2 ([[C]³⁵]M+H]⁺).

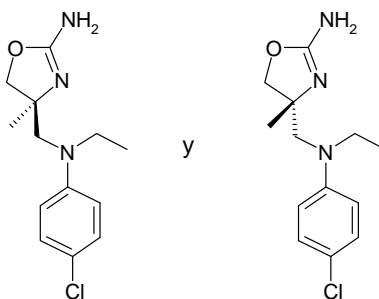
c) (S)-4-[(isopropil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



5 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.d se hace reaccionar el (S)-2-amino-3-(2-cloro-fenilamino)-propan-1-ol con bromuro de cianógeno, obteniéndose la (S)-4-[(isopropil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en forma de goma incolora. EM (ISP) = 228,1 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 226,1 ($[[C^{35}]M+H]^+$).

Ejemplos 120 & 121

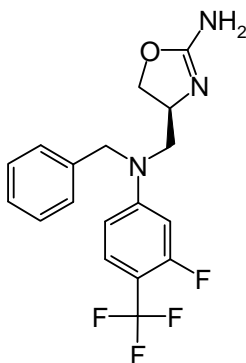
(S)-4-[[4-cloro-fenil]-etil-amino]-metil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (R)-4-[[4-cloro-fenil]-etil-amino]-metil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 Se separa la (RS)-4-[[4-cloro-fenil]-etil-amino]-metil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (ejemplo 116) por cromatografía de columna quiral (Chiralpak AD, EtOH/heptano = 1:10), obteniéndose la (S)-4-[[4-cloro-fenil]-etil-amino]-metil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 270,3 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 268,2 ($[[C^{35}]M+H]^+$)) y la (R)-4-[[4-cloro-fenil]-etil-amino]-metil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (sólido blanco; EM (ISP) = 270,3 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 268,2 ($[[C^{35}]M+H]^+$)).

Ejemplo 122

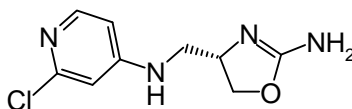
(S)-4-[[bencil-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



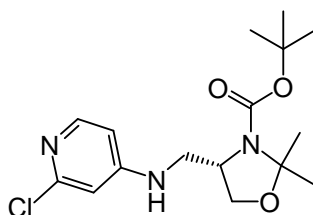
20 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-fluor-4-trifluorometilanilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 368,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 123

25 ((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-(2-cloro-piridin-4-il)-amina



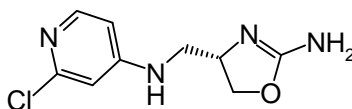
a) ((S)-4-[(2-cloro-piridin-4-il-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



5 A una solución agitada de (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo (500 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añade a t.amb. y en atmósfera de argón la 2-cloro-4-aminopiridina (255 mg). Después de agitar a t.amb. durante 30 min se añaden el triacetoxiborhidruro sódico (523 mg) y ácido acético (0,11 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante una noche, se enfría a t.amb., se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10 %. Se extrae de nuevo la fase acuosa con CH₂Cl₂. 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 → ciclo-hexano/EtOAc 3:2), obteniéndose el (S)-4-[(2-cloro-piridin-4-ilamino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (179 mg, 26%) en forma de sólido incoloro y amorfo. EM (ISP) = 342,1 ([M+H]⁺).

10

b) ((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-(2-cloro-piridin-4-il)-amina

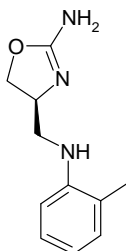


15

De modo similar al descrito en el ejemplo 1.c y 1.d se convierte el (S)-4-[(2-cloro-piridin-4-ilamino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en el compuesto epigrafiado. Sólido blanco. EM (ISP) = 227,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 124

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

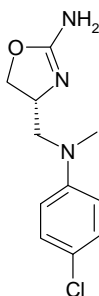


20

De modo similar al descrito en el ejemplo 119 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y o-toluidina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 206,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 125

25 (R)-4-[[[(4-cloro-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

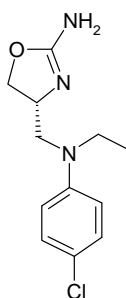


30

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloro-N-metilaniлина. Goma incolora. EM (ISP) = 242,1 ([C³⁷]M+H]⁺), 240,1 ([C³⁵]M+H]⁺).

Ejemplo 126

(R)-4-[[[(4-cloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

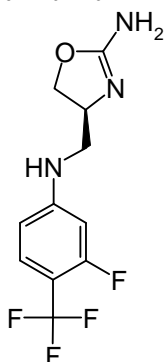


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloroanilina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 256,2 ($[[\text{C}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 254,1 ($[[\text{C}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 127

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

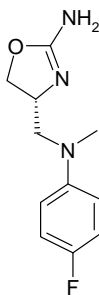


De modo similar a los ejemplos 20 y 43 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-fluor-4-trifluorometil-anilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 278,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 128

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

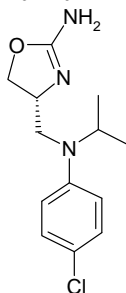


15

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluor-N-metil-anilina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 224,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 129

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

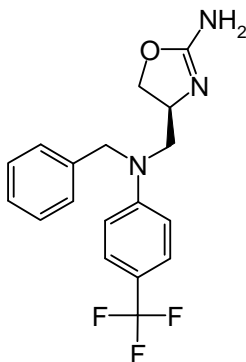


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 270,2 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 268,2 ($[[C^{35}]M+H]^+$).

Ejemplo 130

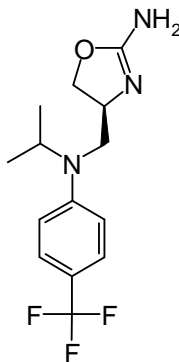
- 5 (S)-4-[[bencil-(4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-trifluorometilanilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 350,3 ($[M+H]^+$).

10 Ejemplo 131

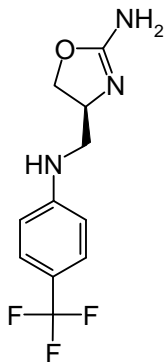
- (S)-4-[[isopropil-(4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 2 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-trifluorometilanilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 302,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 132

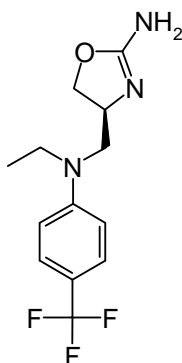
- (S)-4-[[4-trifluorometil-fenilamino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 De modo similar a los ejemplos 20 y 43 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-trifluorometil-anilina. Sólido ceroso blanco. EM (ISP) = 260,1 ($[M+H]^+$).

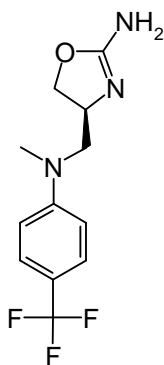
Ejemplo 133

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



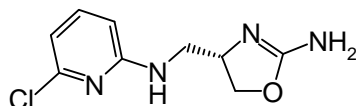
De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-trifluorometil-anilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 288,0 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 134
(S)-4-[[metil-(4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



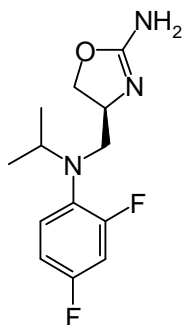
- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-trifluorometil-anilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 274,0 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 135
(S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-(6-cloro-piridin-2-il)-amina



- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 123 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-amino-6-cloropiridina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 227,4 ([M+H]⁺).

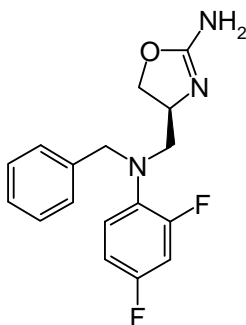
- 20 Ejemplo 136
(S)-4-[[2,4-difluor-fenil]-isopropil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



De modo similar al descrito en el ejemplo 2 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2,4-difluoranilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 270,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 137

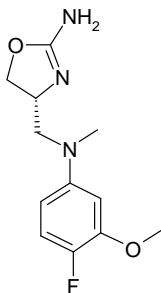
(S)-4-[[bencil-(2,4-difluor-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 2 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2,4-difluoranilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 318,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 138

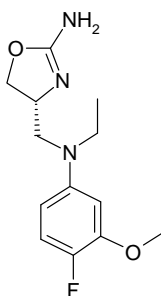
(R)-4-[[4-fluor-3-metoxi-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluor-3-metoxianilina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 254,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 139

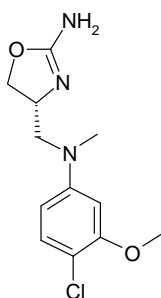
15 (R)-4-[[etil-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-fluor-3-metoxianilina. Goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 268,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 140

(R)-4-[[4-cloro-3-metoxi-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

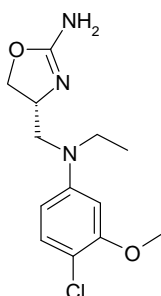


De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloro-3-metoxianilina. Sólido blanco. EM (ISP) = 272,3 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 270,3 ($[[C^{35}]M+H]^+$).

5

Ejemplo 141

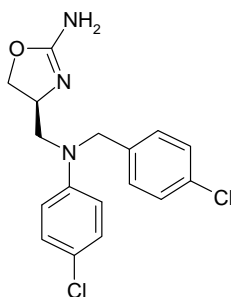
(R)-4-(((4-cloro-3-metoxi-fenil)-etil-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloro-3-metoxianilina. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 286,1 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 284,3 ($[[C^{35}]M+H]^+$).

Ejemplo 142

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



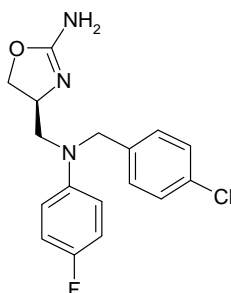
15

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 4-cloroanilina y 4-clorobenzaldehído-dimetil-acetal. Goma blanca. EM (ISP) = 354,1 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 352,2 ($[[C^{37}C^{35}]M+H]^+$), 350,2 ($[[C^{35}]M+H]^+$).

20

Ejemplo 143

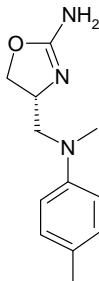
(S)-4-(((4-cloro-bencil)-(4-fluor-fenil)-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 4-fluoranilina y 4-clorobenzaldehído-dimetil-acetal. Goma incolora. EM (ISP) = 336,2 ($[[C^{137}]M+H]^+$), 334,2 ($[[C^{135}]M+H]^+$).

Ejemplo 144

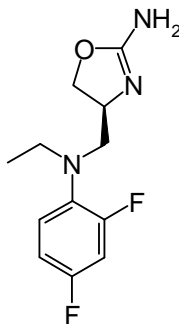
- 5 (R)-4-[(metil-p-tolil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



De modo similar al descrito en el ejemplo 3 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y N-metil-p-toluidina. Goma incolora. EM (ISP) = 220,1 ($[M+H]^+$).

10 Ejemplo 145

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

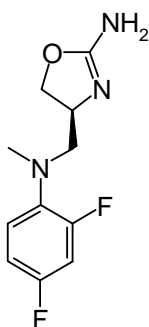


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2,4-difluoranilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 256,1 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 146

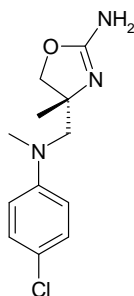
- (S)-4-[[2,4-difluor-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2,4-difluoranilina. Sólido ceroso blanco. EM (ISP) = 242,1 ($[M+H]^+$).

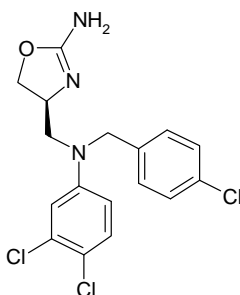
Ejemplo 147

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



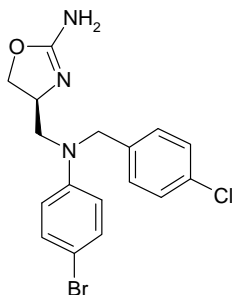
De modo similar al descrito en el ejemplo 109 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-4-formil-2,2,4-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo, 4-cloro-anilina y formaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 256,1 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 254,1 ($[[C^{35}]M+H]^+$).

- 5 Ejemplo 148
(S)-4-(((4-cloro-bencil)-(3,4-dicloro-fenil)-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



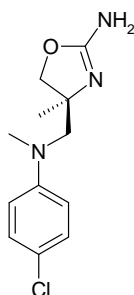
- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 3,4-dicloroanilina y 4-clorobenzaldehído-dimetil-acetal. Sólido blanco. EM (ISP) = 390,0 ($[[C^{37}]M+H]^+$), 388,1 ($[[C^{37}C^{35}]M+H]^+$), 386,0 ($[[C^{37}C^{35}]M+H]^+$), 384,1 ($[[C^{35}]M+H]^+$).

- Ejemplo 149
(S)-4-(((4-bromo-fenil)-(4-cloro-bencil)-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 4-bromoanilina y 4-clorobenzaldehído-dimetil-acetal. Sólido blanco. EM (ISP) = 398,0 ($[[C^{37}Br^{81}]M+H]^+$), 396,0 ($[[C^{37}Br^{79}, C^{35}Br^{81}]M+H]^+$), 394,0 ($[[C^{35}Br^{79}]M+H]^+$).

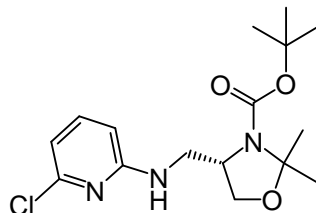
- 20 Ejemplo 150
(S)-4-(((4-cloro-fenil)-metil-amino)-metil)-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



De modo similar al descrito en el ejemplo 109 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-4-formil-2,2,4-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo, 4-cloro-anilina y formaldehído. Sólido blanco. EM (ISP) = 256,1 ($\{[C^{37}]M+H\}^+$), 254,1 ($\{[C^{35}]M+H\}^+$).

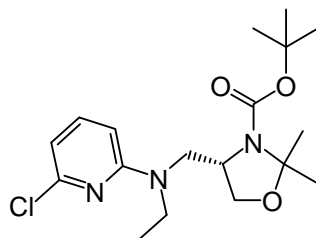
Ejemplo 151

- 5 ((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-(6-cloro-piridin-2-il)-etil-amina
a) (S)-4-[(6-cloro-piridin-2-ilamino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



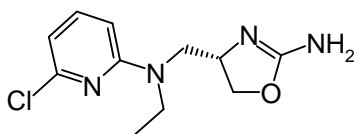
- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 123.a se hace reaccionar el (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo con 2-amino-6-cloropiridina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 342,3 ($[M+H]^+$).

b) (((S)-4-[(6-cloro-piridin-2-il)-etil-amino]-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



- 15 A una solución agitada de (S)-4-[(6-cloro-piridin-2-ilamino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (528 mg) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le añaden a t.amb. y en atmósfera de argón tamices moleculares de 4 Å (~ 2 g) y acetaldehído (044 ml). Se agita a t.amb. durante 30 min, se añade el triacetoxiborhidruro sódico (1,02 g) y después el ácido acético (0,13 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con una solución acuosa sat. de Na₂CO₃. Se filtra la mezcla bifásica. Se extrae de nuevo la fase acuosa del líquido filtrado con CH₂Cl₂. 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-[(6-cloro-piridin-2-il)-etil-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (244 mg, 43 %) en forma de aceite viscoso amarillo. EM (ISP) = 370,3 ($[M+H]^+$).

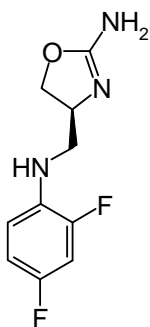
- 20 c) ((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-(6-cloro-piridin-2-il)-etil-amina



- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 1.c y 1.d se convierte el (S)-4-[(6-cloro-piridin-2-il)-etil-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en el compuesto epigrafiado. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 255,1 ($[M+H]^+$).

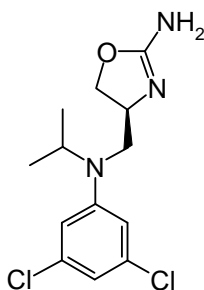
Ejemplo 152

- 30 (S)-4-[(2,4-difluor-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



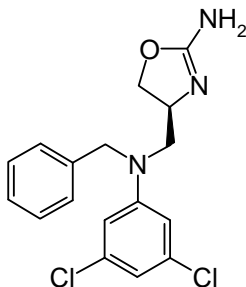
De modo similar a los ejemplos 20 y 43 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2,4-difluoranilina. Sólido ceroso incoloro. EM (ISP) = 228,1 ([M+H]⁺).

- 5 Ejemplo 153
(S)-4-[[3,5-dicloro-fenil]-isopropil-amino]-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



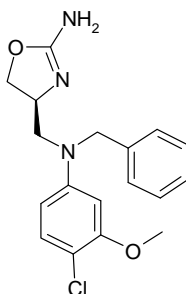
- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 2 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3,5-dicloroanilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 302,1 ([M+H]⁺).

- Ejemplo 154
(S)-4-[[bencil-(3,5-dicloro-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3,5-dicloroanilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 350,1 ([M+H]⁺).

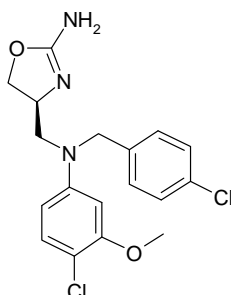
- 20 Ejemplo 155
(S)-4-[[bencil-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 4-cloro-3-metoxianilina y benzaldehído-dimetil-acetal. Sólido blanco. EM (ISP) = 348,1 ($\{[C^{37}]M+H\}^+$), 346,0 ($\{[C^{35}]M+H\}^+$).

Ejemplo 156

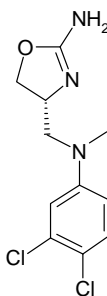
5 (S)-4-[[[(4-cloro-bencil)-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 4-cloro-3-metoxianilina y 4-clorobenzaldehído-dimetil-acetal. Goma incolora. EM (ISP) = 384,2 ($\{[C^{37}]M+H\}^+$), 382,3 ($\{[C^{37}C^{35}]M+H\}^+$), 380,2 ($\{[C^{35}]M+H\}^+$).

Ejemplo 157

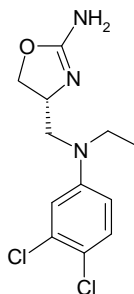
(R)-4-[[[(3,4-dicloro-fenil)-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3,4-dicloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 278,1 ($\{[C^{37}]M+H\}^+$), 276,1 ($\{[C^{37}C^{35}]M+H\}^+$), 274,1 ($\{[C^{35}]M+H\}^+$).

Ejemplo 158

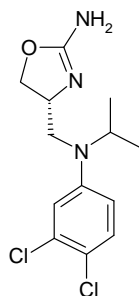
20 (R)-4-[[[(3,4-dicloro-fenil)-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3,4-dicloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 292,1 ($\{[C^{37}]M+H\}^+$), 290,0 ($\{[C^{37}C^{35}]M+H\}^+$), 288,1 ($\{[C^{35}]M+H\}^+$).

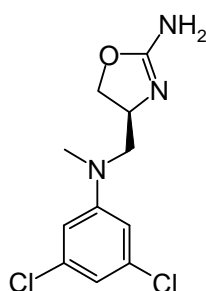
Ejemplo 159

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



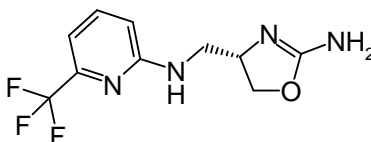
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3,4-dicloroanilina. Goma incolora. EM (ISP) = 306,1 ($\{[C^{37}]M+H\}^+$), 304,1 ($\{[C^{37}C^{35}]M+H\}^+$), 302,1 ($\{[C^{35}]M+H\}^+$).

- 5 Ejemplo 160
(S)-4-((3,5-dicloro-fenil)-metil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



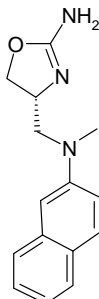
- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3,5-dicloroanilina. Sólido blanco. EM (ISP) = 274,0 ($[M+H]^+$).

- Ejemplo 161
(S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-amina



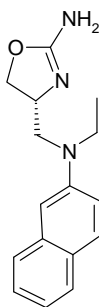
- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 123 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-amino-6-trifluormetil-piridina. Aceite viscoso incoloro, ligeramente amarillo. EM (ISP) = 261,5 ($[M+H]^+$).

- 20 Ejemplo 162
(R)-4-[(metil-naftalen-2-il-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 30 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-aminonaftaleno. Sólido blanco. EM (ISP) = 256,3 ($[M+H]^+$).

- Ejemplo 163
(R)-4-[(etil-naftalen-2-il-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

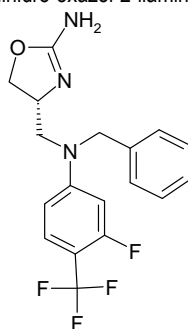


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-aminonaftaleno. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 270,4 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 164

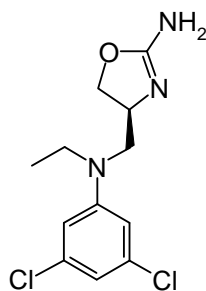
(R)-4-[[bencil-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 4-amino-2-fluorbenzonitrilo y benzaldehído-dimetil-acetal. Goma incolora. EM (ISP) = 368,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 165

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



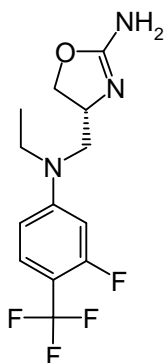
15

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3,5-dicloroanilina. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 288,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 166

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

20

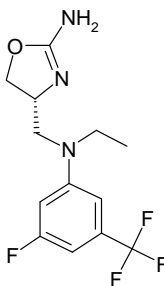


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-fluor-4-trifluorometilanilina. Sólido ceroso blanco. EM (ISP) = 306,0 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 167

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

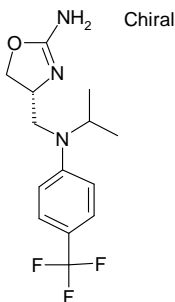


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-amino-5-fluorbenzotrifluoruro. Goma incolora. EM (ISP) = 306,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 168

(R)-4-[[isopropil-(4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

15

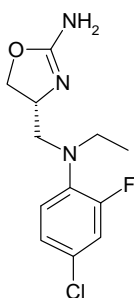


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2 a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-amino-benzotrifluoruro. Goma incolora. EM (ISP) = 302,4 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 169

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

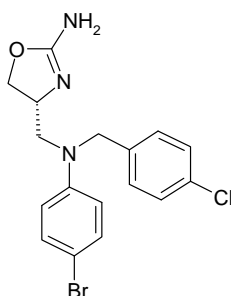


De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 4-cloro-2-fluor-anilina. Goma incolora. EM (ISP) = 274,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 272,3 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 170

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

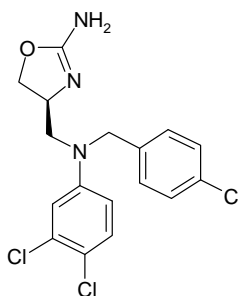


10

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 4-bromoanilina y 4-clorobenzaldehído-dimetil-acetal. Goma amarilla. EM (ISP) = 398,1 ($[[^{37}\text{Br}^{81}]\text{M}+\text{H}]^+$), 396,0 ($[[^{37}\text{Br}^{79}, ^{35}\text{Br}^{81}]\text{M}+\text{H}]^+$), 394,0 ($[[^{35}\text{Br}^{79}]\text{M}+\text{H}]^+$).

15 Ejemplo 171

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

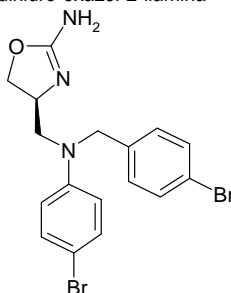


20

De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 3,4-dicloroanilina y 4-clorobenzaldehído-dimetil-acetal. Sólido blanco. EM (ISP) = 390,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 388,1 ($[[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 386,0 ($[[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 384,0 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 172

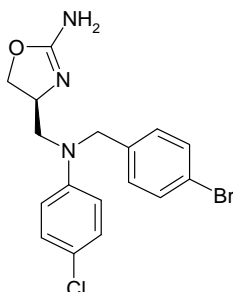
(S)-4-(((4-bromo-bencil)-(4-bromo-fenil)-amino)-metil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25

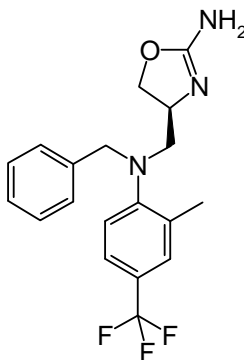
De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 4-bromoanilina y 4-bromobenzaldehído-dimetil-acetal. Goma incolora. EM (ISP) = 442,0 ($\{[Br^{81}]M+H\}^+$), 440,1 ($\{[Br^{81}Br^{79}]M+H\}^+$), 438,0 ($\{[Br^{79}]M+H\}^+$).

- 5 Ejemplo 173
(S)-4-[[4-bromo-bencil)-(4-cloro-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



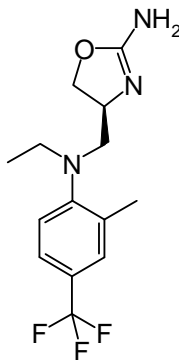
- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo, 4-cloroanilina y 4-bromobenzaldehído-dimetil-acetal. Goma incolora. EM (ISP) = 398,1 ($\{[Br^{81}Cl^{37}]M+H\}^+$), 395,9 ($\{[Br^{81}Cl^{35}]M+H\}^+$), 394,0 ($\{[Br^{79}Cl^{35}]M+H\}^+$).

- 15 Ejemplo 174
(S)-4-[[bencil-(2-metil-4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



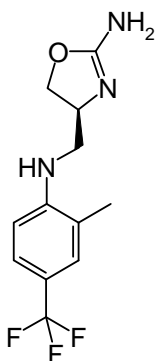
- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-metil-4-trifluorometil-anilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 364,3 ($\{[M+H\}^+$).

- Ejemplo 175
(S)-4-[[etil-(2-metil-4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-metil-4-trifluorometil-anilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 302,4 ($\{[M+H\}^+$).

- Ejemplo 176
(S)-4-[[2-Metil-4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

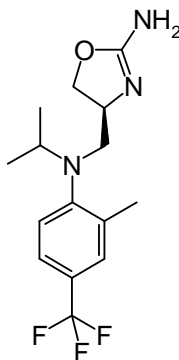


De modo similar a los ejemplos 20 y 43 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-metil-4-trifluorometil-anilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 274,4 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 177

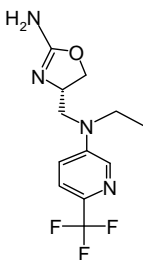
(S)-4-[[isopropil-(2-metil-4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 2 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 2-metil-4-trifluorometil-anilina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 316,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 178

15 ((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-etil-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina



a) (R)-2,2-dimetil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il-carbamoil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

20 A una solución del ácido del (R)-2,2-dimetil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il-carbamoil)-oxazolidina-3-carboxílico (0,49 g, 2 mmoles) en diclorometano (6 ml) se le añaden la 3-amino-6-(trifluorometil)piridina (0,324 mg, 2 mmoles), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico 0,764 g, 3 mmoles) y N,N-diisopropil-etilamina (0,388 g, 3 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Para la purificación se añade una solución de bicarbonato sódico (5 ml) y se extrae la mezcla dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se filtran. Después de eliminar el disolvente se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/EtOAc = 4:1), obteniéndose a sólido blanco (0,36 g, 46 %), EM (ISP) = 390,3 ([M+H]⁺).

25

b) (R)-4-[etil-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-carbamoil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

30 A una solución agitada del (R)-2,2-dimetil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il-carbamoil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,20 g, 0,51 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (4 ml) se le añade en atmósfera de argón el hidruro sódico (0,028 g, 0,59 mmoles) y se agita la mezcla durante 20 min. Se añade el yodoetano (0,05 ml, 0,61 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua (20 ml) y se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se filtran. Después de eliminar el

disolvente se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/EtOAc= 1:1), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo (0,15 g, 70%), EM (ISP) = 418,2 ([M+H]⁺).

c) (S)-2-amino-3-[etil-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amino]-propan-1-ol

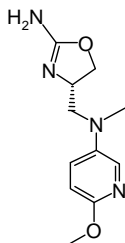
5 A una solución agitada del (S)-4-[(isopropil-fenil-amino)-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,15 g, 0,36 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añade en atmósfera de argón un complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1 M, 1,8 ml, 1,8 mmoles). Se agita la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se le añade con cuidado ácido clorhídrico (4N en agua, 2 ml) y se agita de nuevo la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se enfría, se añade una solución acuosa de hidróxido sódico (1M) hasta pH básico y se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se filtran. Después de eliminar el disolvente se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, diclorometano/MeOH = 9:1), obteniéndose un sólido blanco (0,04 g, 42 %), EM (ISP) = 264,2 ([M+H]⁺).

d) ((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-etil-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina

15 A una mezcla agitada de (S)-2-amino-3-[etil-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amino]-propan-1-ol (0,04 g, 0,15 mmoles) y K₂CO₃ (0,025 g, 0,18 mmoles) en THF (2 ml) en atmósfera de argón se le añade una solución de bromuro de cianógeno (0,025 g, 0,18 mmoles) en THF (1 ml). Se agita la mezcla durante 1 hora, después se le añaden acetato de etilo y agua. 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, EtOAc/MeOH = 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (0,02 g, 46 %), EM (ISP) = 289,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 179

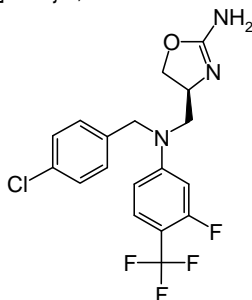
((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-(6-metoxi-piridin-3-il)-metil-amina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 236,9 ((M+H)⁺) en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 178 empleando la 5-amino-2-metoxipiridina en lugar de la 3-amino-6-(trifluorometil)piridina en el paso a) e yodometano en lugar de yodoetano en el paso b).

Ejemplo 180

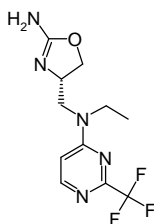
30 (S)-4-[[[(4-cloro-bencil)-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



35 De modo similar al descrito en el ejemplo 20 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo y 3-fluor-4-trifluorometil-anilina, empleando el 4-clorobenzaldehído-dimetilacetil en el segundo paso de reacción. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP) = 401,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 181

((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-etil-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-amina



a) (S)-4-etilaminometil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

5 A una solución del (R)-(+)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolinacarboxilato de tert-butilo (2,29 g, 10 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade una solución de etilamina en metanol (2M, 15 ml, 30 mmoles) y tamices moleculares de 4Å. Se agita a temperatura ambiente durante 90 min, se separan los tamices moleculares por filtración y se añade paladio sobre carbón (0,3 g). Se hidrogena la mezcla durante una noche a presión atmosférica y temperatura ambiente. Se separa el catalizador por filtración, se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/MeOH = 95:5), obteniéndose un líquido incoloro (2,45 g, 95 %), EM (ISP) = 259,0 ((M+H)⁺).

10 b) (S)-4-[[etil-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

15 En un matraz sellado se calienta una solución del (S)-4-etilaminometil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,310 g, 1,2 mmoles), 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (0,183 g; 1,0 mmoles) y N,N-diisopropil-etil-amina (0,34 ml, 2,0 mmoles) en isopropanol (3 ml) en un horno microondas a 180°C durante 30 min. Se añaden acetato de etilo (20 ml) y gel de sílice (1 g) y se concentra la mezcla. Se purifica el residuo por cromatografía flash, columna: Isolute® Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: EtOAc/MeOH = 95:5), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo, (0,362 g, 90 %); EM (ISP) = 405,5 ((M+H)⁺).

c) (S)-2-amino-3-[[etil-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-amino]-propan-1-ol

20 Se disuelve el (S)-4-[[etil-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,339 g, 0,84 mmoles) en dioxano (6 ml), se le añade ácido clorhídrico acuoso (4N, 6 ml) y se agita la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en diclorometano. Se añade una solución de amoníaco en metanol (2N, 2 ml) y se concentra la mezcla a través del gel de sílice Isolute® Flash-NH₂. Por cromatografía (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/MeOH = 95:5) se obtiene un líquido ligeramente amarillo, (0,19 g, 86 %); EM (ISP) = 265,3 ((M+H)⁺).

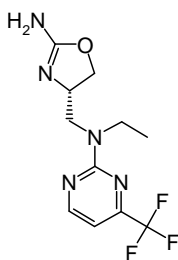
d) ((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-etil-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-amina

25 A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-[[etil-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-amino]-propan-1-ol (0,185 g, 0,7 mmoles) y K₂CO₃ (0,145 g, 1,05 mmoles) en THF (5 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de bromuro de cianógeno (0,111 g, 1,05 mmoles) en THF (1 ml). Se agita la mezcla durante 2 horas, después se le añade metanol (1 ml). Se concentra la solución a través de gel de sílice Isolute® Flash-NH₂. Por cromatografía (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/MeOH = 95:5) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, (0,084 g, 42 %); EM (ISP) = 290,0 ((M+H)⁺).

30

Ejemplo 182

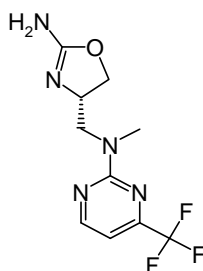
((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-etil-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 290,0 ((M+H)⁺) en un rendimiento comparable de una manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 181 empleando la 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en lugar de la 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina en el paso b).

Ejemplo 183

((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-metil-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 276,0 ((M+H)⁺) en un rendimiento comparable de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 181 empleando la metilamina en lugar de la etilamina en el paso a) y la 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en lugar de la 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina en el paso b).

Condiciones de trabajo para la HPLC:

fase sólida: Zorbax XDB C18, 150x4,6 mm, 5 μm

eluyente: [A]: formiato amónico 50 mmolar/ácido fórmico, de pH = 3; [B]: MeCN; [C]: agua con un 5 % de B

10

gradiente:	min	[A]	[B]	[C]
	0	10	10	80
	2	10	10	80
	10	10	70	20

tiempo posterior: 3 min

15

detección: 250 nm

temperatura de horno: 25°C

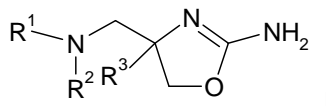
caudal: 1,2 ml/min

tiempo de retención: material de partida: 6,8 min, producto 6,5 min.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la que C₁₋₇

R¹ es arilo o heteroarilo, dichos grupos arilo y heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por cicloalquilo, fenilo, feniloxi, bencilo, benciloxi, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, heteroarilo, piperidin-1-ilo o por alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, o es arilo o heteroarilo, en los que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por deuterio o tritio;

10 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o es bencilo sin sustituir o sustituido por alcoxi C₁₋₇ o halógeno; o

R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un 2,3-dihidroindol-1-ilo o 3,4-dihidro-quinolin-1-ilo;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

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

15 2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sin sustituir y R² es alquilo C₁₋₇.

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

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

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

20 (S)-4-[[metil-fenil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido por halógeno y R² es alquilo C₁₋₇.

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

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

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

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

(S)-4-[[4-bromo-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-4-[[4-cloro-fenil]-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

40 (R)-4-[[4-fluor-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(R)-4-[[4-cloro-fenil]-isopropil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

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

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

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

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

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

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

50 6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido por halógeno o CF₃, y R² es hidrógeno.

7. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6, dichos compuestos son:

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

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

55 (S)-4-[[4-trifluorometil-fenil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o

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

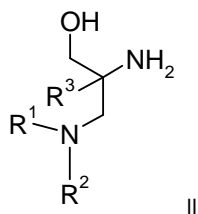
8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido por halógeno y alquilo C₁₋₇, y R² es hidrógeno.

60 9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 8, dicho compuesto es:

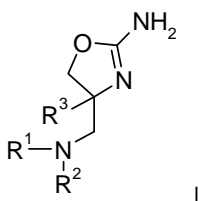
(S)-4-[[2-fluor-4-metil-fenil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

10. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido por CF₃ y alquilo C₁₋₇ o CF₃ solo y R² es alquilo C₁₋₇.
- 5 11. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 10, dichos compuestos son:
 (S)-4-[[etil-(4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[metil-(4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[[etil-(2-metil-4-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
- 10 12. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es piridin-2-ilo y R² es alquilo C₁₋₇.
13. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 12, dicho compuesto es:
 ((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-(6-cloro-piridin-2-il)-amina.
- 15 14. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido simultáneamente por halógeno y metoxi.
- 15 15. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 14, dichos compuestos son:
 (S)-4-[[4-cloro-3-metoxi-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[4-cloro-3-metoxi-fenil]-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[4-fluor-3-metoxi-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 20 (R)-4-[[4-fluor-3-metoxi-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[etil-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[4-cloro-3-metoxi-fenil]-metil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (R)-4-[[4-cloro-3-metoxi-fenil]-etil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
- 25 16. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo, sustituido simultáneamente por halógeno y metoxi o por halógeno y R² es bencilo.
17. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 16, dichos compuestos son:
 (S)-4-[[bencil-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 30 (S)-4-[[bencil-(4-fluor-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[[bencil-(4-cloro-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
18. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido por alquilo C₁₋₇ y R² es alquilo C₁₋₇.
- 35 19. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 18, dichos compuestos son:
 (S)-4-[[etil-m-tolil-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[etil-(3-etil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[[etil-(4-etil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
- 40 20. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es naftilo y R² es alquilo C₁₋₇.
21. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 20, dichos compuestos son:
 (S)-4-[[metil-naftalen-2-il-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (R)-4-[[metil-naftalen-2-il-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 45 (R)-4-[[etil-naftalen-2-il-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
22. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido por halógeno y CF₃.
23. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 22, dichos compuestos son:
 50 (S)-4-[[etil-(3-fluor-5-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[[3-fluor-4-trifluorometil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (R)-4-[[etil-(3-fluor-5-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
24. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es indanilo, y R² es alquilo C₁₋₇.
- 55 25. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 24, dicho compuesto es:
 (S)-4-[[etil-indan-5-il-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
26. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido por heteroarilo.
- 60 27. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 24, dicho compuestos son:
 (S)-4-[[metil-(3-oxazol-5-il-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[[etil-(3-oxazol-5-il-fenil)-amino]-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.
- 65 28. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

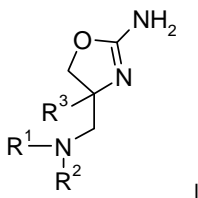


con bromuro de cianógeno
para obtener un compuesto de la fórmula



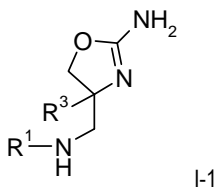
5

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o
b) desproteger un compuesto de la fórmula



10

en la que R² es bencilo o bencilo sustituido por alcoxi
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que las definiciones tienen los significados descritos en la reivindicación 1, y,
si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15

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

20

30. Un medicamento reivindicado en la reivindicación 30 para el tratamiento de trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como es la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la temperatura corporal, la homeostasis, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

25

31. Un medicamento según la reivindicación 30, que contiene uno o más compuestos reivindicados en las reivindicaciones 1-27 para el tratamiento de la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

30

32. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como es la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la temperatura corporal, la homeostasis, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.