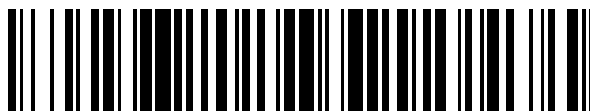


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 976**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 263/28</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/421</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/10</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/422</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2010 E 10779293 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2499121**

54 Título: **Derivados de oxazolina para el tratamiento de trastornos del SNC**

30 Prioridad:

**11.11.2009 EP 09175712**

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

**13.11.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GALLEY, GUIDO;  
NORCROSS, ROGER y  
POLARA, ALESSANDRA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

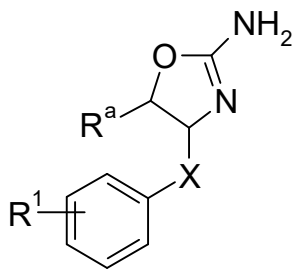
**ES 2 550 976 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

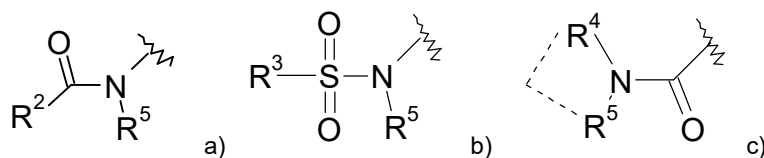
Derivados de oxazolina para el tratamiento de trastornos del SNC

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula

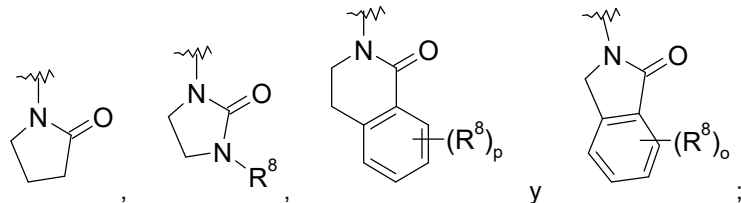


I

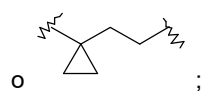
10 en la que  
 $R^a$  es hidrógeno o alquilo inferior;  
 $R^1$  es



o puede elegirse entre el grupo formado por



15  $R^8$  es hidrógeno, halógeno o arilo opcionalmente sustituido por halógeno;  
 $X$  es un enlace,  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CHRCH_2-$ ,  $-CHR(CH_2)_2-$ ,  $-O-CHRCH_2-$



20 y  $R$  es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;  
 $R^2$  es

- a) alquilo inferior;
- b) hidrógeno;
- 25 c) NH-arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno;
- d) NH-heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno;
- 30 e)  $(CR'R'')_m$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno o por heteroarilo;
- f) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno;
- 35 g)  $(CR'R'')_m$ -heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, NHC(O)-alquilo inferior, ciano,  $S(O)_2$ -alquilo inferior,  $NR^6R^7$ , o por heteroarilo o por heterociclilo que está opcionalmente sustituido por halógeno;
- h)  $(CR'R'')_m$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquinilo, alcoxi inferior,  $CH_2$ -alcoxi inferior o ciano;
- i)  $-O(CH_2)_6$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

40  $R'$  y  $R''$  con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior; o junto con el átomo de C pueden formar un grupo cicloalquilo;

R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo, cuyos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alcoxi inferior;

R<sup>4</sup> es alquilo inferior, arilo o heteroarilo, cuyos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, ciano y alcoxi inferior;

5 R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o arilo sustituido por halógeno;  
o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

R<sup>6</sup>/R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-alquilo inferior;

m es el número 0, 1 ó 2;

n es el número 1, 2 ó 3;

10 o es el número 0 ó 1;

p es el número 0, 1 ó 2;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 La invención incluye todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos. Además, todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I están contempladas también en la presente invención.

La posición preferida de R<sup>1</sup> en el anillo fenilo es la posición para o meta.

20 En el documento WO 2008/092785 se describen 2-amino-4,5-dihidro-oxazoles como moduladores del receptor TAAR1, que están sustituidos en posición 4 por fenilo, fenilalquilo o fenoxialquilo. En WO 2008/098857 se describen además moduladores del receptor de TAAR1 basados en 2-amino-4,5-dihidro-oxazoles. En contradicción con estos documentos, los compuestos presentes despliegan una actividad agonista parcial con respecto al TAAR1, lo cual conduce a efectos beneficiosos, por ejemplo un menor riesgo de efectos secundarios.

25 Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I tienen buena afinidad con los receptores asociados con las aminas traza (TAARs), en especial con el TAAR1. Estos compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la depresión, 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 son la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, por ejemplo 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 malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

35 Algunos de los efectos fisiológicos (es decir, efectos cardiovasculares, hipotensión, inducción de sedación) que se han publicado para los compuestos que pueden fijarse sobre los receptores adrenérgicos (WO 02/076950, WO 97/12874 o EP 0717 037), pueden considerarse efectos secundarios no deseables en el caso de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central recién descritas. Por lo tanto, sería deseable obtener medicamentos que tengan selectividad para el receptor TAAR1 frente a los receptores adrenérgicos. Los objetos de la presente invención poseen selectividad para el receptor TAAR1 con preferencia sobre los receptores adrenérgicos, en particular una buena selectividad frente a los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2 humanos y murinos.

45 Las aminas biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempeñan roles importantes como neurotransmisores del sistema nervioso central y periférica [1]. Su síntesis y almacenaje, así como su degradación y reabsorción después de la liberación, están estrechamente regulados. Se sabe que el desequilibrio en los niveles de las aminas biogénicas provoca la alteración de la función cerebral en muchos estados patológicos [2-5]. Un segundo grupo de compuestos amínicos endógenos, las llamadas aminas traza (TAs) se solapan significativamente con las aminas biogénicas clásicas en lo que respecta a la estructura, metabolismo y localización subcelular. Las TAs incluyen a la p-tiramina, β-feniletilamina, triptamina y octopamina, que están presentes en el sistema nervioso de los mamíferos por lo general en niveles más bajos que las aminas biogénicas clásicas [6].

55 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, los dolores de cabeza de tipo migraña, la enfermedad de Parkinson, el abuso de sustancias y los trastornos de ingestión de comida [8, 9].

60 Durante un largo período de tiempo se ha formulado como hipótesis la existencia de los receptores específicos de las TA en base a los sitios de fijación de las TA de alta afinidad anatómicamente discretos en el SNC de los humanos y de otros mamíferos [10, 11]. Se cree, por tanto, que los efectos farmacológicos de las TAs están mediados por los mecanismos bien conocidos de las aminas biogénicas clásicas, ya sea desencadenando su liberación, ya sea inhibiendo su reabsorción o provocando su "reacción cruzada" con sus sistemas receptores [9, 12, 13]. Este panorama cambió significativamente con la reciente identificación de diversos componentes del nuevo

grupo de los GPCRs, los receptores asociados con las aminas traza (TAARs) [7, 14]. Hay 9 genes TAAR en los humanos (incluidos 3 pseudogenes) y 16 genes en los ratones (incluido 1 pseudogén). Los genes de TAAR no contienen intrones (salvo una excepción: el TAAR2 contiene 1 intrón) y están ubicados en sitios contiguos dentro del mismo segmento cromosómico. La relación filogenética de los genes de receptor, de acuerdo con la comparación de similitudes del farmacóforo GPCR en profundidad y los datos farmacológicos, sugieren que estos receptores forman tres subgrupos distintos [7, 14]. El TAAR1 está en un primer subgrupo de cuatro genes (TAAR1-4) altamente conservados entre humanos y roedores. Las TAs activan a los TAAR1 través de los Gas. Se ha demostrado que la desregulación de los TAs 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 de TAAR1 tienen un potencial elevado para el tratamiento de estas enfermedades.

Por consiguiente, existe un amplio interés por mejorar los conocimientos acerca de los receptores asociados con las aminas traza.

#### Referencias empleadas

- 1 Deutch, A.Y. y Roth, R.H., Neurotransmitters, en: Fundamental Neuroscience (2<sup>a</sup> ed.) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L, y Squire, L.R., coords.), 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 schizophrenia: 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 de la 14<sup>a</sup> convención anual del 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 fact. Curr. Opin. Pharmacol. 3, 90-97, 2003;
- 9 Premont, R.T. y col., Following the trace of elusive amines; Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 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 mazindol 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 objetos de la presente invención los nuevos compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, su empleo para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados con las aminas traza, su obtención y los medicamentos basados en un compuesto según la invención para el control o la prevención de enfermedades tales como 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 la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo 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 malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la diabetes, 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 el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos que tienen 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 antes y está unido a través de un átomo de oxígeno.

5 Tal como se emplea aquí, el término “alquilo inferior sustituido por halógeno” indica un grupo alquilo, ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, por ejemplo CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares.

10 Tal como se emplea aquí, el término “alcoxi inferior sustituido por halógeno” indica un grupo, en el que el resto alquilo tiene el significado definido antes, está unido a través de un átomo de oxígeno y en él por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno.

El término “alquinilo” indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene un triple enlace y hasta 7 átomos de carbono, con preferencia hasta 4, p.ej. el etinilo o el 2-propinilo.

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

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

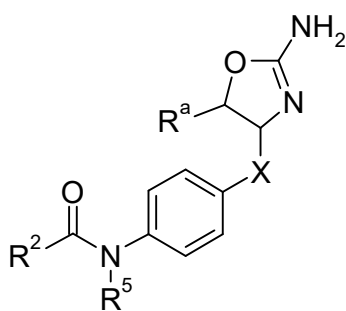
20 El término “arilo” indica un anillo aromático de átomos de carbono, por ejemplo el anillo fenilo o naftilo, con preferencia el anillo fenilo.

25 El término “heteroarilo” indica un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede contener 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, imidazo[4,5]piridinilo, [1,6]naftiridinilo e isoquinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

30 El término “heterocicloalquilo” indica un anillo no aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones, que puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el piperidinilo, morfolinilo, tetrahidro-piranilo, tiomorfolinilo o tiomorfolinil-1,1-dioxi.

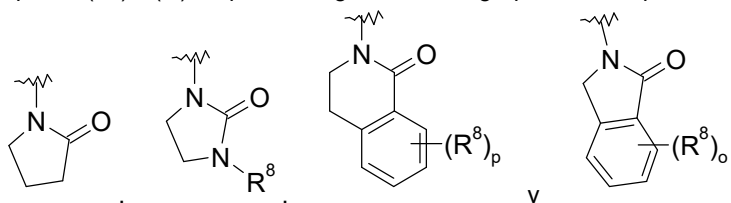
35 El término “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” abarca las sales formadas por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

40 Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I A



IA

o los compuestos en los que  $-N(R^5)-C(O)-R^2$  puede elegirse entre el grupo formado por

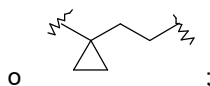


en los que

45 R<sup>8</sup> es hidrógeno, halógeno o arilo opcionalmente sustituido por halógeno;

R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace,  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CHRCH_2-$ ,  $-CHR(CH_2)_2-$ ,  $-O-CHRCH_2-$



y R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;  
R<sup>2</sup> es

- 5 a) alquilo inferior;  
b) hidrógeno;  
c) NH-arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno;  
10 d) NH-heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno;  
e) (CR'R'')<sub>m</sub>-cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno, o por heteroarilo;  
f) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno;  
15 g) (CR'R'')<sub>m</sub>-heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior, cicloalquilo, NHC(O)-alquilo inferior, ciano, S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o por heteroarilo o por heterociclilo que está opcionalmente sustituido por halógeno;  
h) (CR'R'')<sub>m</sub>-arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o ciano;  
20 i) -O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior; o junto con el átomo de C pueden formar un grupo cicloalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o arilo sustituido por halógeno;

25 R<sup>6</sup>/R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-alquilo inferior;

m es el número 0, 1 ó 2;

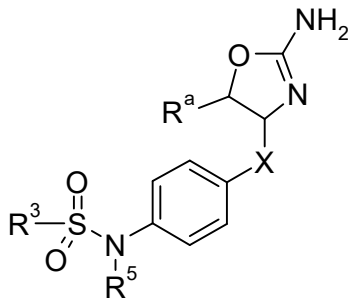
n es el número 1, 2 ó 3;

o es el número 0 ó 1;

p es el número 0, 1 ó 2;

30 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IB

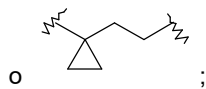


IB

35 en la que

R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CHRCH<sub>2</sub>-, -CHR(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-CHRCH<sub>2</sub>-



y R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

40 R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo, dichos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alcoxi inferior;

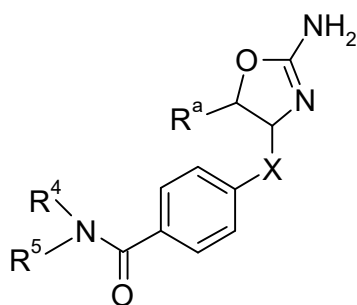
R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o arilo sustituido por halógeno;

n es el número 1, 2 ó 3;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IC

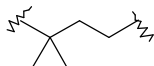


IC

en la que

R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CHRCH<sub>2</sub>-, -CHR(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-CHRCH<sub>2</sub>-



5 o ;

y R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo inferior, arilo o heteroarilo, dichos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, ciano y alcoxi inferior;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o arilo sustituido por halógeno;

10 o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

n es el número 1, 2 ó 3;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IA, en la que X es un enlace, por ejemplo el compuesto siguiente:

15 (RS)-1-[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IA, en la que X es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 20 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea  
 N-{4-[3-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-propil]-fenil}-4-cloro-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-cloro-benzamida  
 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea  
 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea  
 25 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-fluor-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-trifluorometil-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-cloro-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-cloro-nicotinamida  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico  
 30 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico  
 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(5-cloro-piridin-2-il)-urea  
 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico  
 35 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 3,3-difluor-ciclobutanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico  
 40 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-trifluorometil-nicotinamida  
 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-imidazolidin-2-ona  
 45 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-propionamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-ciano-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-etoxi-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-propil-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-etinil-benzamida  
 50 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-metoximetil-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-etoxi-fenil)-acetamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

- N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-fluor-fenil)-acetamida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-acetamida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-metoxi-benzamida  
5 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-isobutiramida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-metoxi-2-fenil-acetamida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-2-metoxi-acetamida  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4-trifluormetil-ciclohexanocarboxílico  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(2-cloro-fenil)-propionamida  
10 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(3-trifluormetil-fenil)-propionamida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(3-trifluormetoxi-fenil)-propionamida  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-pirazol-1-il-nicotinamida  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1H-benzoimidazol-2-carboxílico  
15 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 3,5-difluor-piridina-2-carboxílico  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-fluor-piridina-2-carboxílico  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido quinolina-2-carboxílico  
20 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido isoquinolina-1-carboxílico  
1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-urea  
1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(3-cloro-fenil)-urea  
25 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-fluorpicolinamida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-nicotinamida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-metil-nicotinamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-fluornicotinamida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-5-fluor-nicotinamida  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico  
30 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido [1,6]naftiridina-2-carboxílico  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido [1,8]naftiridina-2-carboxílico  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-bromo-nicotinamida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2,5-difluor-nicotinamida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-5,6-dicloro-nicotinamida  
35 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2,6-difluor-nicotinamida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-ciano-nicotinamida  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-bromo-piridina-2-carboxílico  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida  
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-metoxi-nicotinamida  
40 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metoxipicolinamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-cianopicolinamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-fluornicotinamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-cloropiridazina-3-carboxamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-(piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida  
45 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-cloronicotinamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoracetamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-cloropirazina-2-carboxamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-metoxipirazina-2-carboxamida  
50 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida  
(S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-cloro-2-fluorbenzamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2,4-diclorobenzamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-cloro-2-metoxibenzamida  
55 (S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(4-cianofenil)benzamida  
(S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(4-etilfenil)benzamida  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 4-cloro-bencilo  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 4-metoxi-fenilo  
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 4-fluor-fenilo  
60 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 3-trifluormetil-fenilo  
1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(5-cloro-pirimidin-2-il)-urea  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-etoxipicolinamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-cloro-4-metilpicolinamida  
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-cloro-6-metilpicolinamida  
65 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4,6-dimetilpicolinamida



- (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4,6-dicloropicolinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-(trifluormetil)pirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-cloropirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-etoxipirazina-2-carboxamida  
 5 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-morfolinopirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-cloro-5-metoxipicolinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-clorotiofeno-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-3-ciclopropilpropanamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metilpicolinamida  
 10 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-metilisonicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-cloroisonicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-cloro-3-fluorisonicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2,6-dicloroisonicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-etilpicolinamida  
 15 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-(dimetilamino)-5-isopropiltiazol-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2,6-dimetoxipirimidina-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida  
 20 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-tert-butilisonicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-isopropilisonicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2,4'-bipiridina-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metiltiofeno-2-carboxamida  
 25 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4,5-dimetiltiofeno-2-carboxamida  
 {4-[2-(S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-etil]-fenil}-amida del ácido 2-etil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico  
 N-(4-(2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)-etil)fenil)-4-clorobenzamida  
 N-(4-(2-((4S,5R)-2-amino-5-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)-etil)fenil)-4-clorobenzamida  
 {4-[2-(S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-etil]-fenil}-amida del ácido 2-isopropil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico  
 30 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-etilpirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-ciclopropil-2-(trifluormetil)pirimidina-5-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-etilpirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-etiloxazol-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-ciclopropiloxazol-4-carboxamida  
 35 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-isopropiloxazol-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-metil-5-(trifluormetil)oxazol-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-etiloxazol-4-carboxamida  
 {4-[2-(4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-etil]-fenil}-amida del ácido 5-etoxi-pirazina-2-carboxílico  
 {4-[2-(4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-etil]-fenil}-amida del ácido 2-cloro-6-metoxi-pirimidina-4-  
 40 carboxílico  
 {4-[2-(4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-etil]-fenil}-amida del ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico  
 {4-[2-(4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-etil]-fenil}-amida del ácido 5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico  
 {4-[2-(4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-etil-pirazina-2-carboxílico  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-isopropilpirazina-2-carboxamida o  
 45 {4-[2-(S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-etil]-fenil}-amida del ácido 2-cloro-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico.

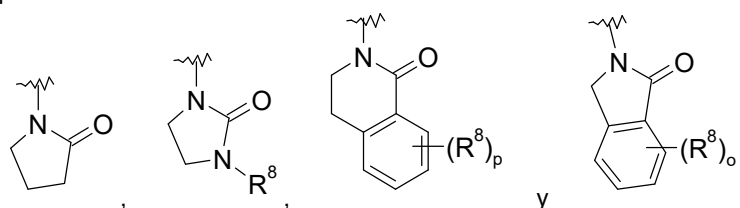
Una forma de ejecución de la invención son también los compuestos de la fórmula IA, en la que X es -CHRCH<sub>2</sub>-, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 1-{4-[(S)-1-(S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil]-propil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-urea o  
 50 1-{4-[(S)-1-(S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil]-propil]-fenil}-3-(4-trifluormetil-fenil)-urea.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IA, en la que X es -O-CHRCH<sub>2</sub>, por ejemplo el compuesto siguiente:

- 55 N-{4-[(R)-1-(S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil]-2,2,2-trifluor-etoxi]-fenil}-4-cloro-benzamida.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IA, en la que -N(R<sup>5</sup>)-C(O)-R<sup>2</sup> se elige entre el grupo formado por



en los que R<sup>8</sup> es hidrógeno, halógeno o arilo opcionalmente sustituido por halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 1-4-{1-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-ciclopropil}-fenil-pirrolidin-2-ona
- 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-imidazolidin-2-ona
- (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5,6-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona
- 2-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona
- (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-isoindolin-1-ona
- (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona o
- (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

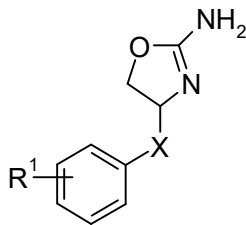
Una forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula IB, en la que X es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, por ejemplo el compuesto siguiente:

N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3,4-dicloro-bencenosulfonamida.

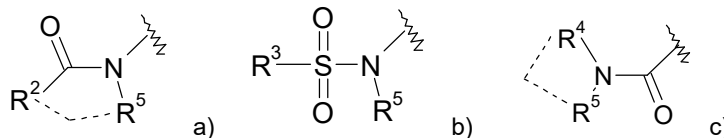
Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IC, en la que X es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-N-(4-cloro-fenil)-benzamida o
- (S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(5-etinilpiridin-2-il)benzamida.

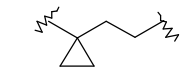
Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula I



en la que R<sup>1</sup> es:



X es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CHRCH<sub>2</sub>-, -CHR(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-



o  
y R es alquilo inferior;  
R<sup>2</sup> es

- a) alquilo inferior,
- b) hidrógeno,
- c) NH-arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno,
- d) NH-heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno,
- e) cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno o por heteroarilo,
- f) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno,
- g) (CR'R'')<sub>m</sub>-heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o por heteroarilo,
- h) (CR'R'')<sub>m</sub>-arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquinoil, alcoxi inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o ciano,

R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior;

R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo, dichos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por uno o más halógeno o alcoxi inferior;

R<sup>4</sup> es alquilo inferior, arilo o heteroarilo, dichos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por uno o más halógeno o alcoxi inferior;

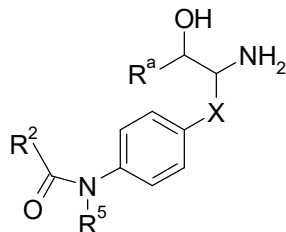
R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o arilo sustituido por halógeno:

o R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> junto con -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o con -N(R<sup>6</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- pueden formar un anillo de cinco eslabones; y en los que R<sup>6</sup> es hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido por halógeno;

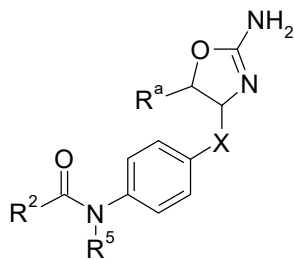
o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;  
 m es el número 0, 1 ó 2 y  
 n es el número 1, 2 ó 3;  
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 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; dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



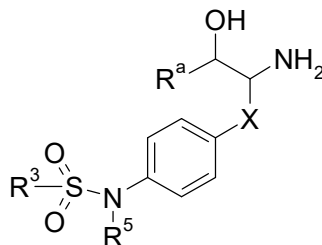
10 con bromuro de cianógeno para obtener un compuesto de la fórmula



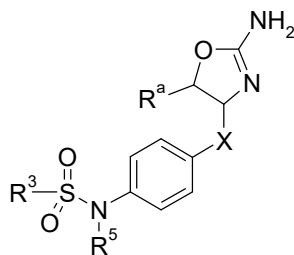
IA

15 en el que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



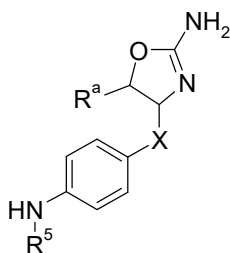
20 con bromuro de cianógeno para formar un compuesto de la fórmula



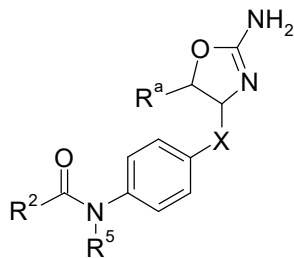
IB

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o

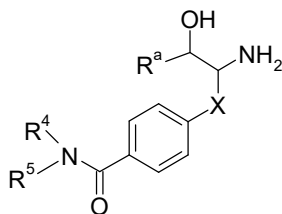
25 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



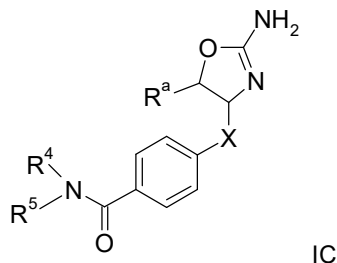
con  $R^2C(O)OH$  o con  $R^2C(O)Cl$   
para formar un compuesto de la fórmula



- 5 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o  
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



- 10 con bromuro de cianógeno  
para generar un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o  
si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

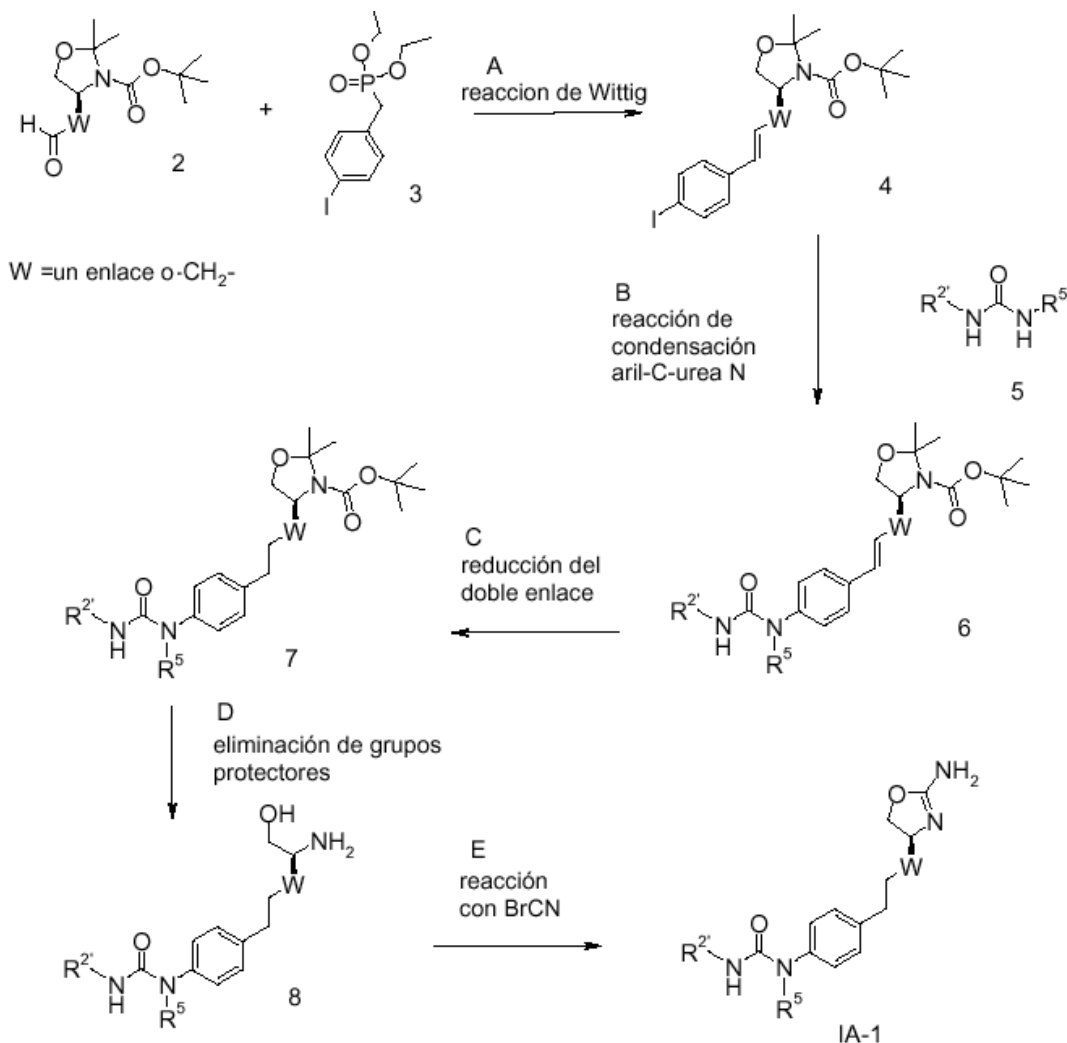
- 15 La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas 1-18. Los expertos ya conocen los métodos necesarios para efectuar la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

- 20 Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por métodos que se indican en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos ya conocen las condiciones apropiadas para cada paso de reacción individual. El orden de la reacción no se limita al representado en los esquemas de 1 a 18, sino que, en función de los materiales de partida y de su reactividad correspondiente, podrá alterarse a voluntad el orden de los pasos de reacción. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

Procedimiento general

30

Esquema 1



5 R<sup>2</sup> es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno, W es un enlace o -CH<sub>2</sub>- y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

10 Paso A: la reacción de Wittig entre el aldehído 2 (W = un enlace: CAS 95715-87-0 o W = -CH<sub>2</sub>-: CAS 147959-19-1) y el (4-yodo-bencil)-fosfonato de dietilo 3 (CAS 173443-43-1) puede llevarse a cabo empleando una base del tipo NaH, KOtBu, NaOMe, NaOEt, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA, en un disolvente del tipo THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -78°C y 80°C, durante un tiempo comprendido entre 15 min y 8 h y, si procede, añadiendo opcionalmente un éter corona para la generación de la ilida y después condensando la ilida con el compuesto carbonilo en el mismo disolvente, a una temperatura entre 0 y 80°C durante 1 – 24 h. Como alternativa, la base, el compuesto carbonilo y el éter corona opcional pueden añadirse a la mezcla reaccionante al mismo tiempo sin formación previa de la ilida, a una temperatura entre -78°C y 80°C.

20 Las condiciones preferidas son la formación de la ilida a -78°C empleando como base la LDA (preparada “in situ” por tratamiento de la N,N-diisopropilamina con n-BuLi) y como disolvente el THF, la reacción del fosfonato a -78°C durante 1 hora y después la condensación con el componente carbonilo por calentamiento a temperatura ambiente durante una noche.

25 Paso B: la formación del enlace C-N puede efectuarse por una reacción de condensación entre el yoduro de arilo 4 y los compuestos urea 5 en presencia de un catalizador de paladio o de cobre, un ligando y una base, en disolventes del tipo dioxano, DME, THF, tolueno, DMF y DMSO, a una temperatura elevada. Por ejemplo, empleando el yoduro de cobre (I), como base el KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y como ligando la N,N'-dibenciletileno-diamina, la N,N'-bis(2-piridil-

metil)etilenodiamina o la 1,10-fenantrolina con arreglo al procedimiento de Hosseinzadeh y col. (Tetrahedron Lett. 49, 840-843, 2008).

5 Las condiciones preferidas son el yoduro de cobre (I), KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y N,N'-dibenciletilenodiamina en THF en un tubo sellado con irradiación de microondas a 90°C durante 30 min.

10 Paso C: la reducción del alqueno 6 puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada, o por hidrogenación de transferencia empleando como fuente de hidrógeno el formiato amónico o ciclohexadieno, con un catalizador del tipo PtO<sub>2</sub>, Pd-C o níquel Raney, en disolventes del tipo MeOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, DMF o mezclas de los mismos. Como alternativa, la reducción del alqueno puede efectuarse con Mg en MeOH o con LiAlH<sub>4</sub> en THF o éter de dietilo.

Las condiciones preferidas son la hidrogenación en presencia de PtO<sub>2</sub> como catalizador con MeOH como disolvente.

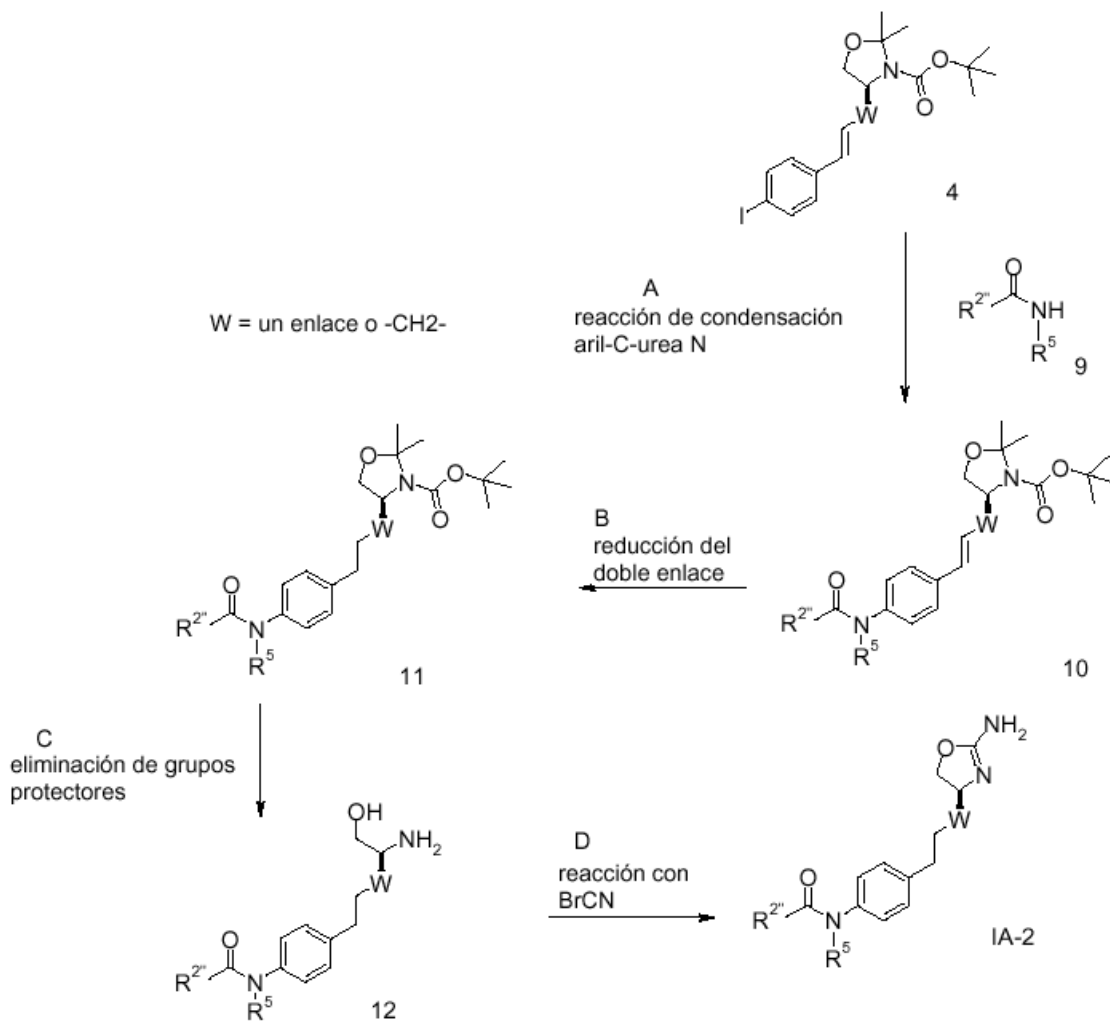
15 Paso D: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

20 Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

25 Paso E: la ciclación del amino-alcohol 8 para formar la correspondiente 2-aminooxazolina IA-1 puede realizarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y, como base, el acetato sódico, entre 0°C y t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco, a temperatura ambiente durante 1 hora.

Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base, a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

## Esquema 2



- 5  $R^{2''}$  es  $(CR'R'')_m$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno o por heteroarilo; o es  $(CR'R'')_m$ -heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, NHC(O)-alquilo inferior, ciano, S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o por heteroarilo o por heterociclilo que está opcionalmente sustituido por halógeno; o es  $(CR'R'')_m$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o ciano; y R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, o junto con el átomo de C pueden formar un grupo cicloalquilo y W es un enlace o -CH<sub>2</sub>- y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.
- 10
- 15 Paso A: la formación del enlace C-N puede llevarse a cabo por una reacción de condensación entre el yoduro de arilo 4 y los compuestos amida 9 en presencia de un catalizador de paladio o de cobre, un ligando y una base, en disolventes del tipo dioxano, DME, THF, tolueno, DMF y DMSO, a una temperatura elevada. Por ejemplo, empleando yoduro de cobre (I), fosfato potásico como base y N,N'-dimetilglicina, L-prolina, glicina, N,N'-dimetiletlenodiamina, 2-aminoetanol o 1,2-etanodiol como ligando. Las condiciones preferidas son yoduro de cobre (I), fosfato potásico y N,N'-dimetilglicina en DMSO en un tubo sellado a 110°C durante una noche con arreglo al procedimiento de Chen y col. (Org. Lett. 10, 4565-4568, 2008).
- 20

25 Las condiciones preferidas alternativas son yoduro de cobre (I), fosfato potásico y N,N'-dimetiletlenodiamina en tolueno en un tubo sellado a 120°C durante una noche con arreglo al procedimiento de Buchwald y colaboradores (J. Am. Chem. Soc. 131, 78-88, 2009).

Paso B: la reducción del alqueno puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando como fuente de hidrógeno el formiato amónico o el ciclohexadieno, con un catalizador del tipo PtO<sub>2</sub>, Pt-C, Pd-C o níquel Raney, en disolventes del tipo MeOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, dioxano,

## ES 2 550 976 T3

THF, HOAc, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, DMF o mezclas de los mismos. Como alternativa, la reducción del alqueno puede efectuarse con Mg en MeOH o con LiAlH<sub>4</sub> en THF o éter de dietilo.

5 Las condiciones preferidas son hidrogenación en presencia de PtO<sub>2</sub> como catalizador y MeOH como disolvente.

Paso C: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

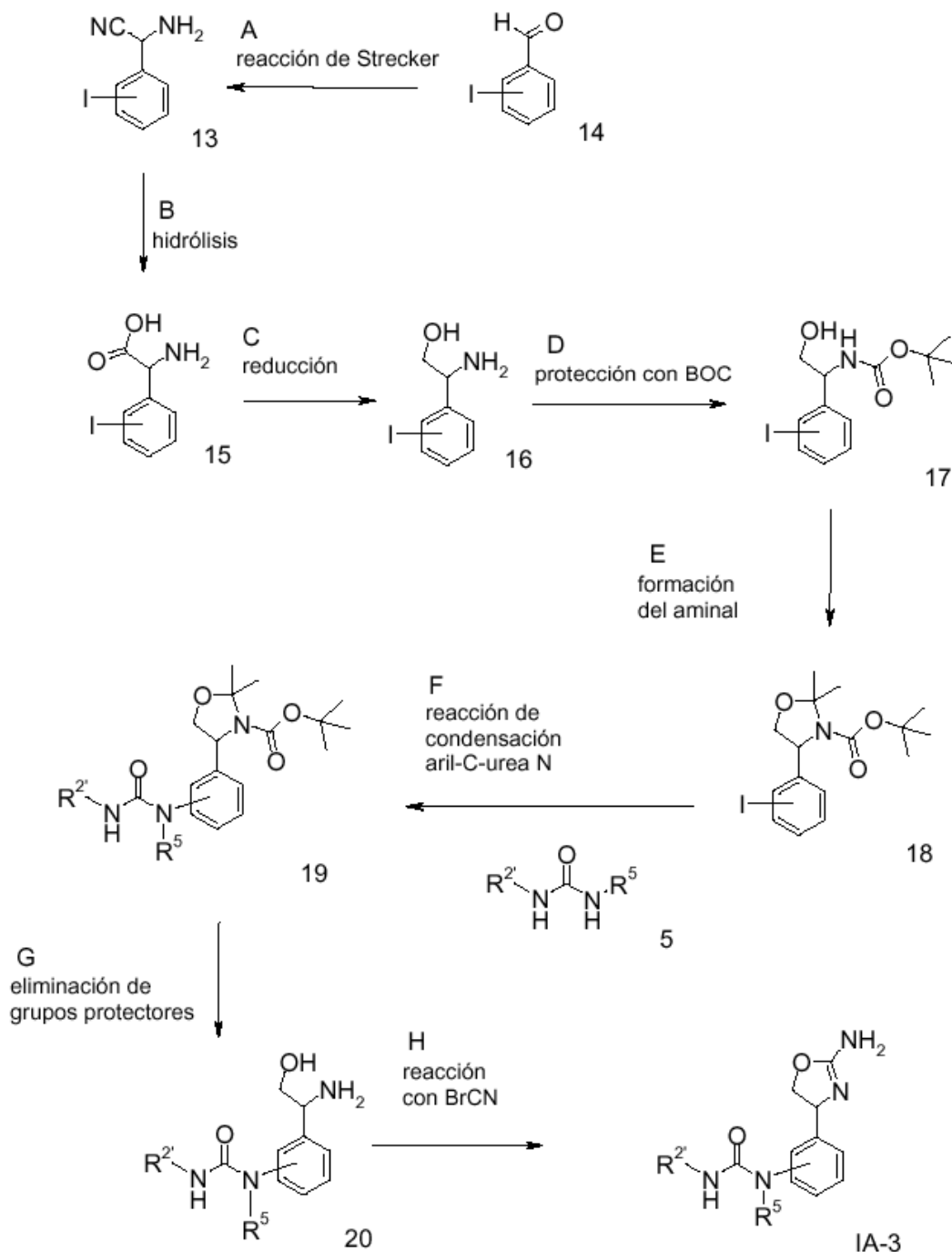
10 Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

15 Paso D: la ciclación del amino-alcohol para formar la correspondiente 2-aminooxazolina puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base, entre 0°C y t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

20 Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base, a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.



Esquema 3



5  $R^2$  es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

10 Paso A: los amino-nitrilos 13 pueden obtenerse por la reacción de Strecker del 3-yodo-benzaldehído o del 4-yodo-benzaldehído 14.

Las condiciones preferidas son la formación de imina por tratamiento con una solución metanólica de amoníaco en presencia de ortotitanato de tetraisopropilo en metanol a temperatura ambiente, y posterior tratamiento con cianuro de trimetilsililo.

15 Paso B: la hidrólisis del grupo nitrilo para formar el aminoácido 15 puede efectuarse por tratamiento con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en un sistema acuoso de disolventes a temperatura elevada.

Las condiciones preferidas son la ebullición a reflujo con HCl acuoso 5N durante una noche.

5 Paso C: la reducción del grupo ácido puede efectuarse por tratamiento con  $\text{LiAlH}_4$ , un complejo de  $\text{BH}_3\text{-THF}$ ,  $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$  en presencia de éterato de  $\text{BF}_3$  o Red-Al en un disolvente del tipo 1,2-dimetoxietano, THF, éter de dietilo o tolueno, a t.amb. → reflujo durante 1 – 24 h. Como alternativa, la reducción de un grupo ácido puede efectuarse por tratamiento con  $\text{LiBH}_4$  en presencia de  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  en un disolvente del tipo metanol, de  $0^\circ\text{C}$  → t.amb. durante 1 – 24 h. Las condiciones preferidas son  $\text{LiBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$  en THF a t.amb. durante 4 h.

10 Paso D: la introducción del grupo protector BOC puede realizarse por tratamiento con dicarbonato de di-tert-butilo en presencia de una base inorgánica del tipo N,N-diisopropil-etilamina o trietilamina en disolventes apróticos, por ejemplo diclorometano, dioxano, THF o DMF, o empleando bases inorgánicas del tipo hidróxido sódico o carbonato sódico, en un sistema de disolvente acuoso, por ejemplo el agua, etanol acuoso o metanol acuoso.

15 Las condiciones preferidas son N,N-diisopropiletilamina en THF a temperatura ambiente durante 5 horas.

20 Paso E: la introducción de un grupo protector de amina sin efectuar la eliminación del grupo protector BOC, lábil en medio ácido, puede realizarse por tratamiento con dimetoxipropano en presencia de un ácido orgánico del tipo ácido p-toluenosulfónico o ácido alcanforsulfónico en disolventes apróticos del tipo diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter de dietilo o éter de diisopropilo.

Las condiciones preferidas son ácido p-toluenosulfónico en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

25 Paso F: la formación del enlace C-N puede efectuarse por una reacción de condensación entre el yoduro de arilo 18 y los compuestos urea 5 en presencia de un catalizador de paladio o de cobre, un ligando y una base, en disolventes del tipo dioxano, DME, THF, tolueno, DMF y DMSO, a una temperatura elevada. Por ejemplo, empleando el yoduro de cobre (I),  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  como base y N,N'-dibenciletlenodiamina, N,N'-bis(2-piridil-metil)etilenodiamina o 1,10-fenantrolina como ligando con arreglo al procedimiento de Hosseinzadeh y col. (Tetrahedron Lett. 49, 840-843, 2008).

30 Las condiciones preferidas son yoduro de cobre (I),  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  y N,N'-dibenciletlenodiamina en THF a  $90^\circ\text{C}$  durante 30 min en un tubo sellado con irradiación de microondas.

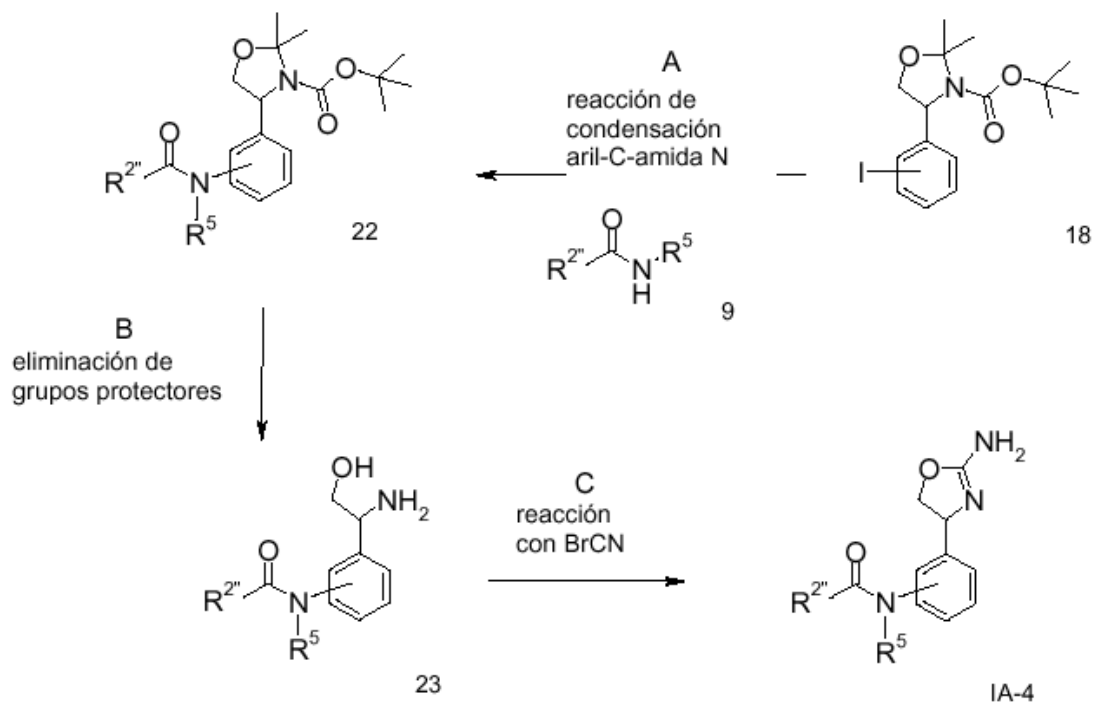
35 Paso G: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o  $\text{H}_3\text{PO}_4$  o un ácido orgánico del tipo  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CHCl}_2\text{COOH}$ , HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , THF, MeOH, EtOH o  $\text{H}_2\text{O}$ , entre 0 y  $80^\circ\text{C}$ .

40 Las condiciones preferidas son  $\text{CF}_3\text{COOH}$  en acetonitrilo acuoso a  $80^\circ\text{C}$  durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

45 Paso H: la ciclación del amino-alcohol para formar la correspondiente 2-aminoxazolina puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base, a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base entre  $0^\circ\text{C}$  y t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

50 Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 4



5  $R^{2''}$  es  $(CR'R'')$ <sub>m</sub>-cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por  
 10 halógeno, fenilo sustituido por halógeno o por heteroarilo; o es  $(CR'R'')$ <sub>m</sub>-heteroarilo opcionalmente sustituido por  
 halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo  
 inferior, cicloalquilo, NHC(O)-alquilo inferior, ciano, S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o por heteroarilo o por heterociclo  
 que está opcionalmente sustituido por halógeno; o es  $(CR'R'')$ <sub>m</sub>-arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo  
 inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquinoilo, alcoxi inferior, CH<sub>2</sub>-  
 alcoxi inferior o ciano; y R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, o junto  
 con el átomo de C pueden formar un grupo cicloalquilo, m es el número 0 ó 1 y los demás sustituyentes tienen los  
 significados definidos anteriormente.

15 Paso A: la formación del enlace C-N puede llevarse a cabo mediante una reacción de condensación entre el yoduro de  
 arilo 18 y los compuestos amida 9 en presencia de un catalizador de paladio o de cobre, un ligando y una base,  
 en disolventes del tipo dioxano, DME, THF, tolueno, DMF y DMSO, a una temperatura elevada. Por ejemplo,  
 empleando yoduro de cobre (I), fosfato potásico como base y N,N'-dimetilglicina, L-prolina, glicina, 2-aminoetanol o  
 1,2-etanodiol como ligando, con arreglo al procedimiento de Chen y col. (Org. Lett. 10, 4565-4568, 2008).

20 Las condiciones preferidas son yoduro de cobre (I), fosfato potásico y N,N'-dimetilglicina en DMSO en un tubo  
 sellado a 110°C durante una noche.

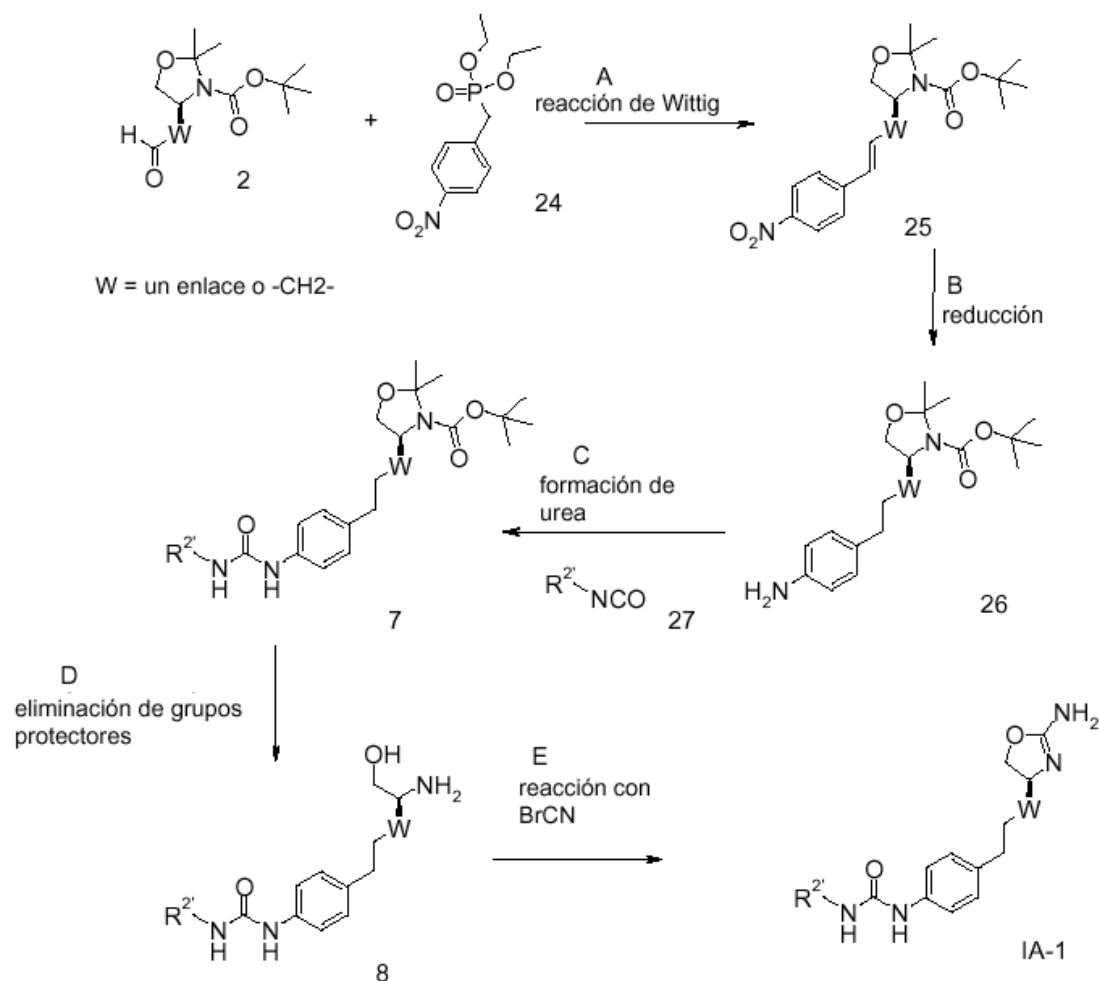
25 Paso B: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido  
 inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-  
 toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

30 Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a  
 t.amb. durante una noche.

35 Paso C: la ciclación del amino-alcohol para formar la correspondiente 2-aminoxazolina puede llevarse a cabo por  
 tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base a t.amb. durante una noche, o  
 por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base entre 0°C y  
 t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente  
 durante 1 hora.

Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y  
 posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 5



- 5  $R^2$  es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno, W es un enlace o -CH<sub>2</sub>- y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

10 Paso A: la reacción de Wittig entre el aldehído 2 (W = un enlace: CAS 95715-87-0 o W = -CH<sub>2</sub>-: CAS 147959-19-1) y (4-nitro-bencil)-fosfonato de dietilo 24 (CAS 2609-49-6) puede realizarse empleando una base del tipo NaH, KOtBu, NaOMe, NaOEt, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA, en un disolvente del tipo THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -78°C y 80°C, durante un tiempo comprendido entre 15 min y 8 h y, si procede, se añade opcionalmente un éter corona para la generación de la ilida y después se condensa la ilida con el compuesto carbonilo en el mismo disolvente, a una temperatura entre 0 y 80°C, durante 1 – 24 h. Como alternativa, la base, el compuesto carbonilo y el éter corona opcional pueden añadirse a la mezcla reaccionante al mismo tiempo, sin formación previa de la ilida, a una temperatura entre -78°C y 80°C.

20 Las condiciones preferidas son la formación de la ilida a -78°C empleando LDA (preparada "in situ" por tratamiento de la N,N-diisopropilamina con n-BuLi) como base y THF como disolvente, haciéndola reaccionar con el fosfonato a -78°C durante 1 hora y después de condensar con el componente carbonilo se calienta a temperatura ambiente durante una noche.

25 Paso B: la reducción simultánea de los grupos alqueno y grupo puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando el formiato amónico o ciclohexadieno como fuentes de hidrógeno, con un catalizador del tipo PtO<sub>2</sub>, Pd-C o níquel Raney, en disolventes del tipo MeOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, DMF o mezclas de los mismos. Como alternativa, la reducción del alqueno puede efectuarse con Mg en MeOH o con LiAlH<sub>4</sub> en THF o éter de dietilo.

Las condiciones preferidas son formiato amónico en presencia de paladio sobre carbón en MeOH a 60°C durante 2 horas.

5 Paso C: la formación de urea puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 26 y los compuestos isocianato de alquilo o arilo 27 en presencia de una base del tipo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina en disolventes halogenados, por ejemplo en diclorometano.

Las condiciones preferidas son N,N-diisopropiletilamina en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

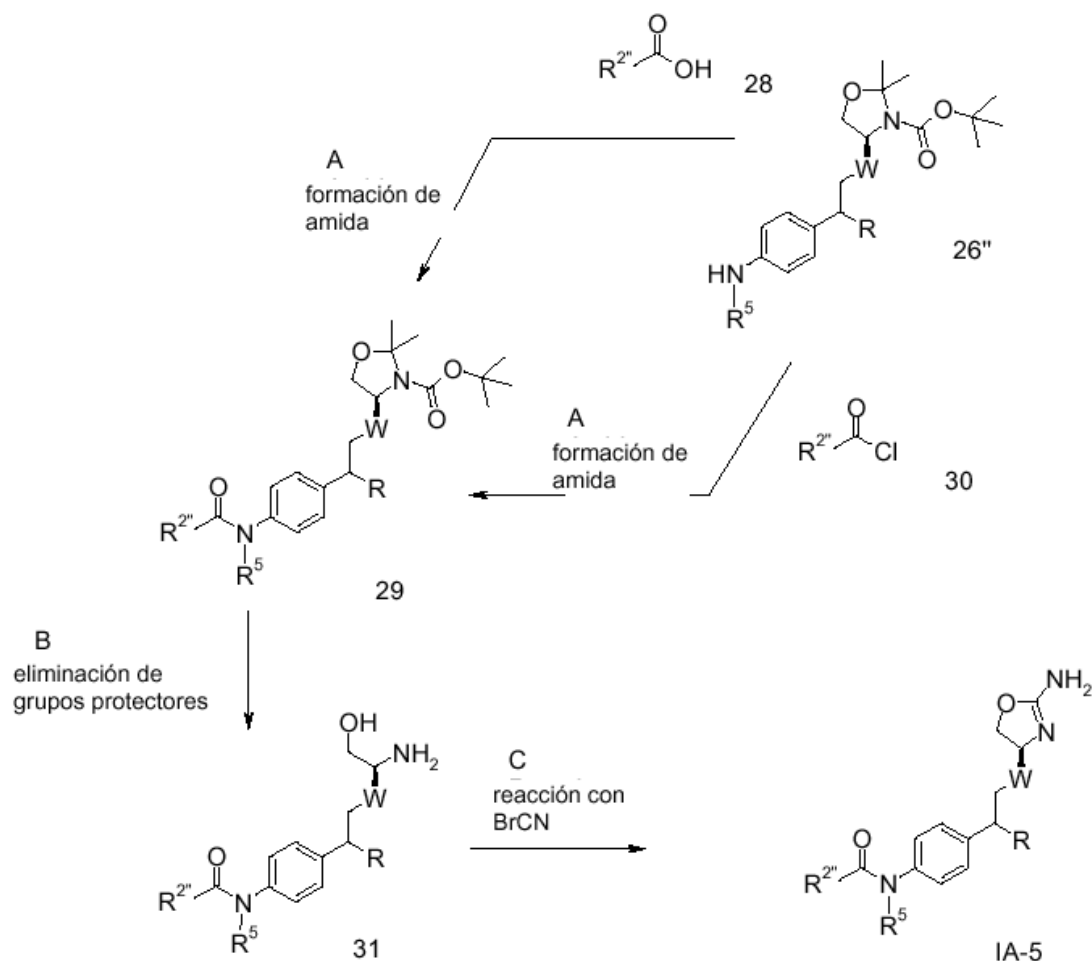
10 Paso D: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

15 Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano, a t.amb. durante una noche.

20 Paso E: la ciclación del amino-alcohol para generar la correspondiente 2-aminooxazolina puede realizarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base, entre 0°C y t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

25 Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base, a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 6



- 5  $R^{2''}$  es  $(CR'R'')$ <sub>m</sub>-cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno o por heteroarilo; o es  $(CR'R'')$ <sub>m</sub>-heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, NHC(O)-alquilo inferior, ciano, S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o por heteroarilo o por heterociclilo
- 10 alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquinilo, alcoxi inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o ciano; y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, o junto con el átomo de C pueden formar un grupo cicloalquilo, m es el número 0 ó 1 y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente;
- 15 W es un enlace o -CH<sub>2</sub>-, m es el número 0 ó 1 y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

Paso A: la formación de amida puede llevarse a cabo por una reacción de condensación entre la amina 26'' y los ácidos carboxílicos 28, en presencia de un agente de condensación del tipo DCC, EDC, TBTU o HATU, en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina o N-metil-morfolina, en disolventes halogenados, por ejemplo el diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos como son el éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

20

Las condiciones preferidas son TBTU con N-metil-morfolina en THF a 50°C durante una noche.

25 Como alternativa, la formación de amida puede llevarse a cabo por una reacción de condensación entre la amina 26'' y los cloruros de acilo 30 en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina o N-metil-morfolina, en disolventes halogenados por ejemplo el diclorometano o 1,2-dicloroetano o en disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

30 Las condiciones preferidas son trietilamina en THF a 50°C durante 4 horas.

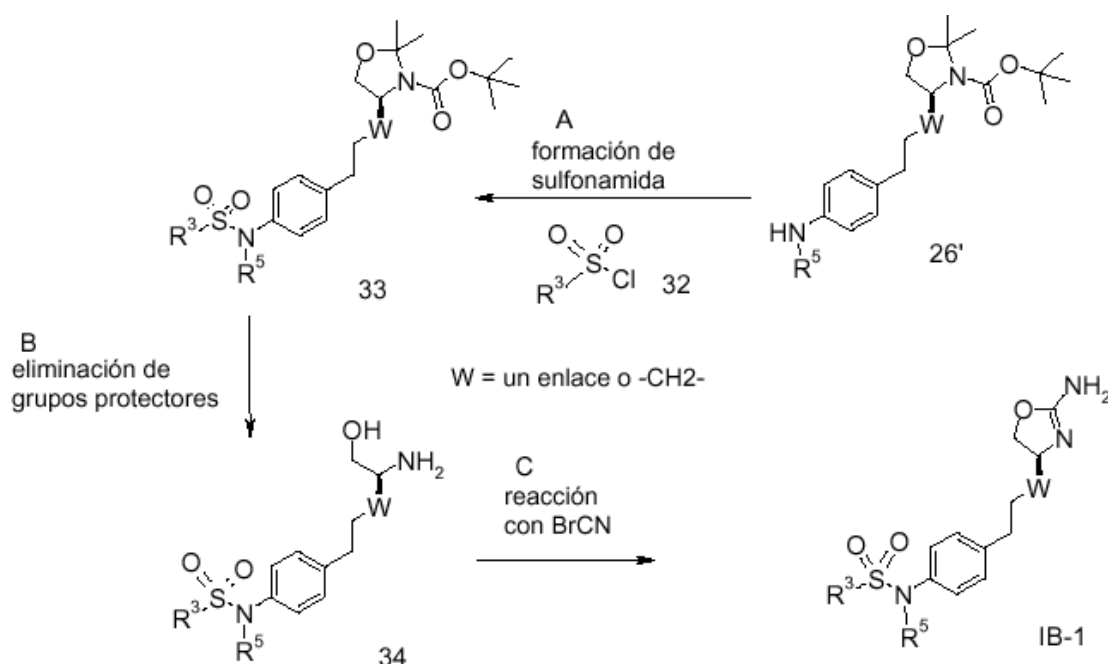
Paso B: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

5 Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

Paso C: la ciclación del amino-alcohol para formar la correspondiente 2-aminoxazolina puede realizarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base, entre 0°C y t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

15 Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 7



20 Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y W es un enlace o -CH<sub>2</sub>-.

Paso A: la formación de la sulfonamida puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 26' y los cloruros de sulfonilo 32 en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metil-morfolina, en disolventes halogenados por ejemplo el diclorometano o 1,2-dicloroetano o en disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

25 Las condiciones preferidas son trietilamina en THF a 50°C durante 4 horas.

Paso B: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

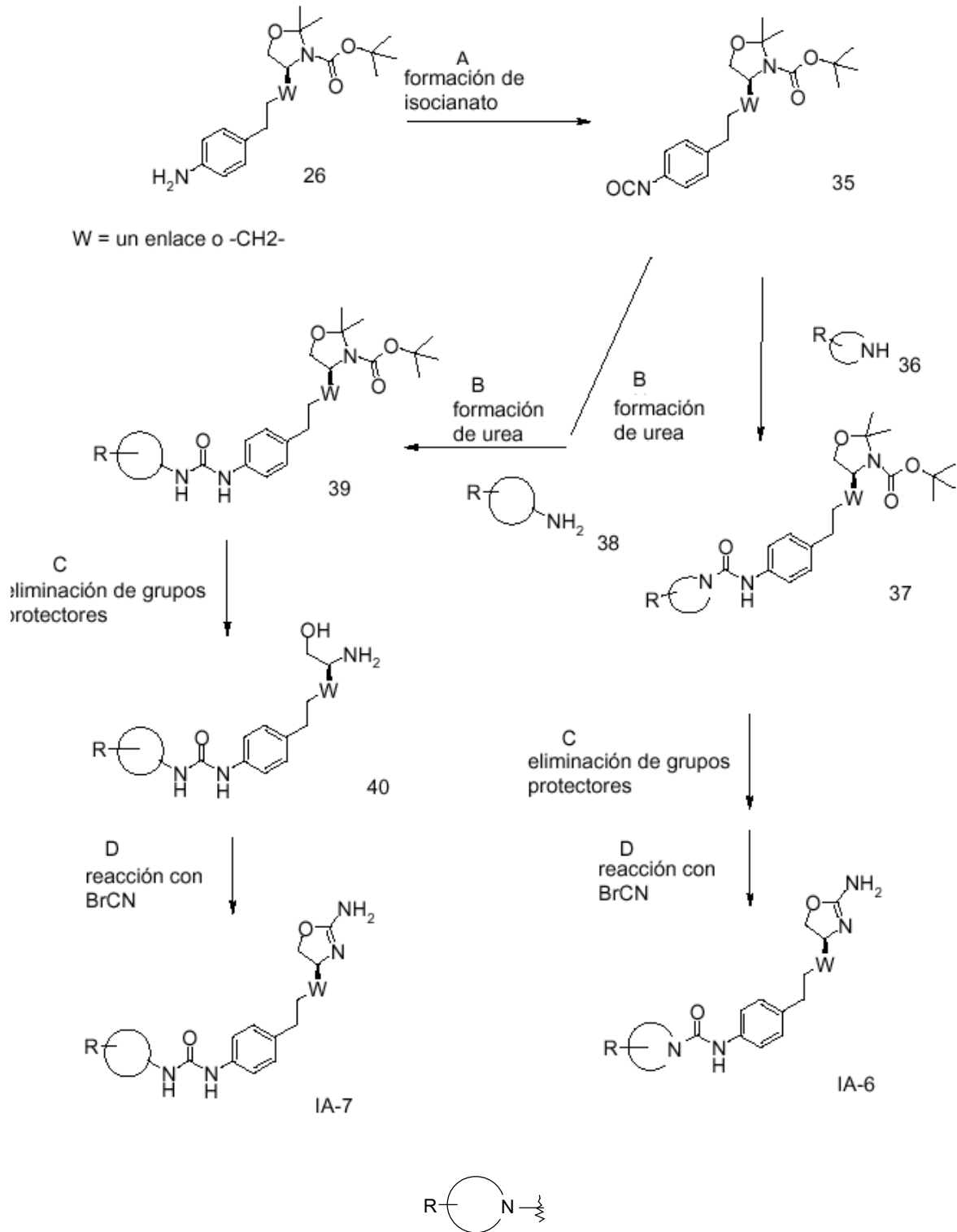
30 Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

Paso C: la ciclación del amino-alcohol para generar la correspondiente 2-aminoxazolina puede realizarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a 0°C a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 8

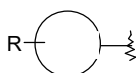
5



10

es el correspondiente heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno;





es cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno o por heteroarilo, o es arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquinilo, alcoxi inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o ciano, o es heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, NHC(O)-alquilo inferior, ciano, S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o por heteroarilo o por heterociclilo que está opcionalmente sustituido por halógeno, y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y W es un enlace o -CH<sub>2</sub>-.

Paso A: la formación del isocianato puede efectuarse por tratamiento con trifosgeno en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina o N,N-diisopropilamina, en un disolvente halogenado orgánico, por ejemplo el diclorometano o 1,2-dicloroetano, a temperatura elevada.

Las condiciones preferidas son trietilamina en diclorometano a 50°C durante una noche.

Paso B: la formación de urea puede realizarse por una reacción de condensación entre el isocianato 35 y las aminas primarias 38 o las aminas secundarias 36, en presencia de una base del tipo trietilamina o N,N-diisopropilamina, en disolventes halogenados, por ejemplo en diclorometano.

Las condiciones preferidas son N,N-diisopropilamina en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

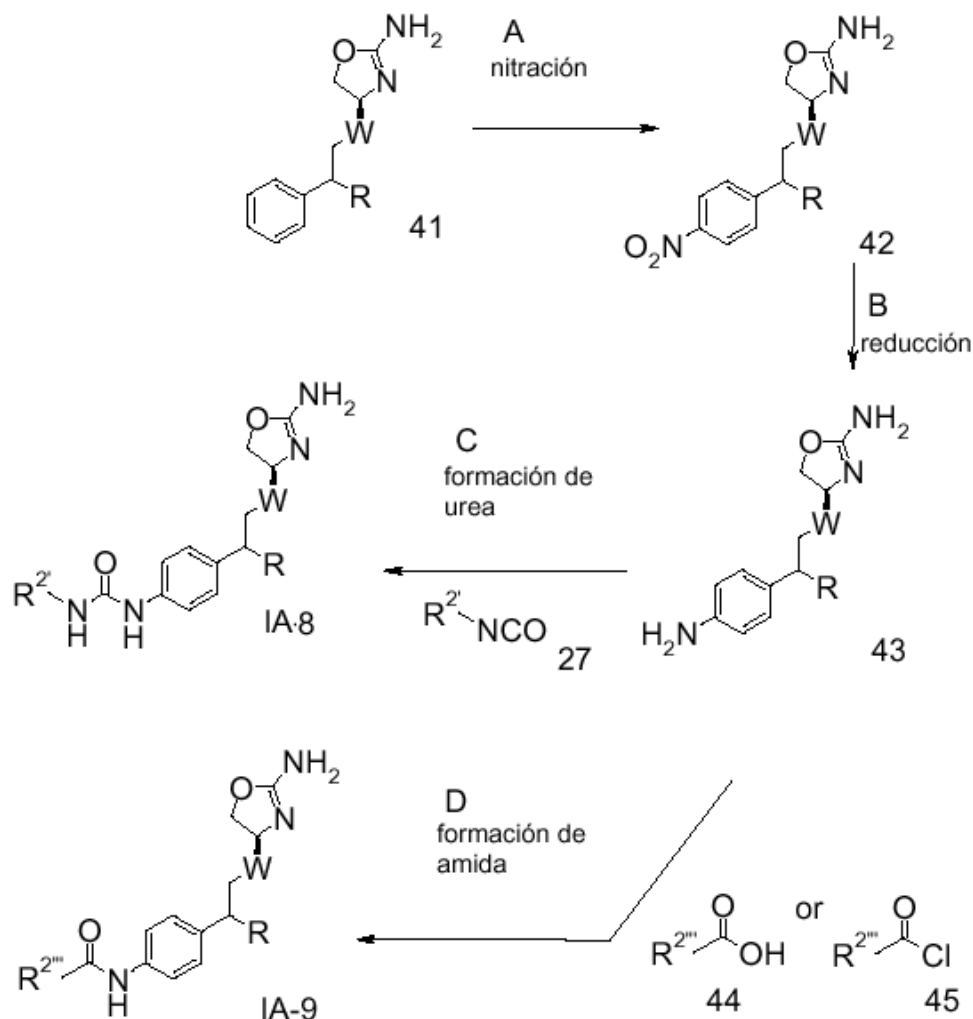
Paso C: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

Paso D: la ciclación del amino-alcohol para generar la correspondiente 2-aminoxazolina puede realizarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a 0°C a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 9



- 5 W es un enlace o  $-\text{CH}_2-$ .  
 $\text{R}^2$  es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno,  
 $\text{R}^{2''}$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno o por heteroarilo, o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno, o es  $(\text{CR}^1\text{R}^2)_m$ -heteroarilo ya descrito antes, o es  $(\text{CR}^1\text{R}^2)_m$ -arilo ya descrito antes, y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y W es un enlace o  $-\text{CH}_2-$ .

15 Paso A: la nitración puede llevarse a cabo por tratamiento del compuesto 41 con un agente nitrante, por ejemplo el ácido nítrico conc. del 65%, a una temperatura elevada.

Las condiciones preferidas son 60°C durante 3 horas.

20 Paso B: la reducción del grupo nitro puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando formiato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógeno, con un catalizador del tipo  $\text{PtO}_2$ , Pd-C o níquel Raney, en disolventes del tipo MeOH, EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , dioxano, THF, HOAc, EtOAc,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , DMF o mezclas de los mismos. Como alternativa, la reducción del alqueno puede realizarse con Mg en MeOH o con  $\text{LiAlH}_4$  en THF o éter de dietilo.

25 Las condiciones preferidas son formiato amónico en presencia de paladio sobre carbón en MeOH a 60°C durante 2 horas.

Paso C: la formación de urea puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 43 y los compuestos isocianato de alquilo o arilo 27 en presencia de una base del tipo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en disolventes halogenados como es el diclorometano.

5 Las condiciones preferidas son N,N-diisopropiletilamina en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

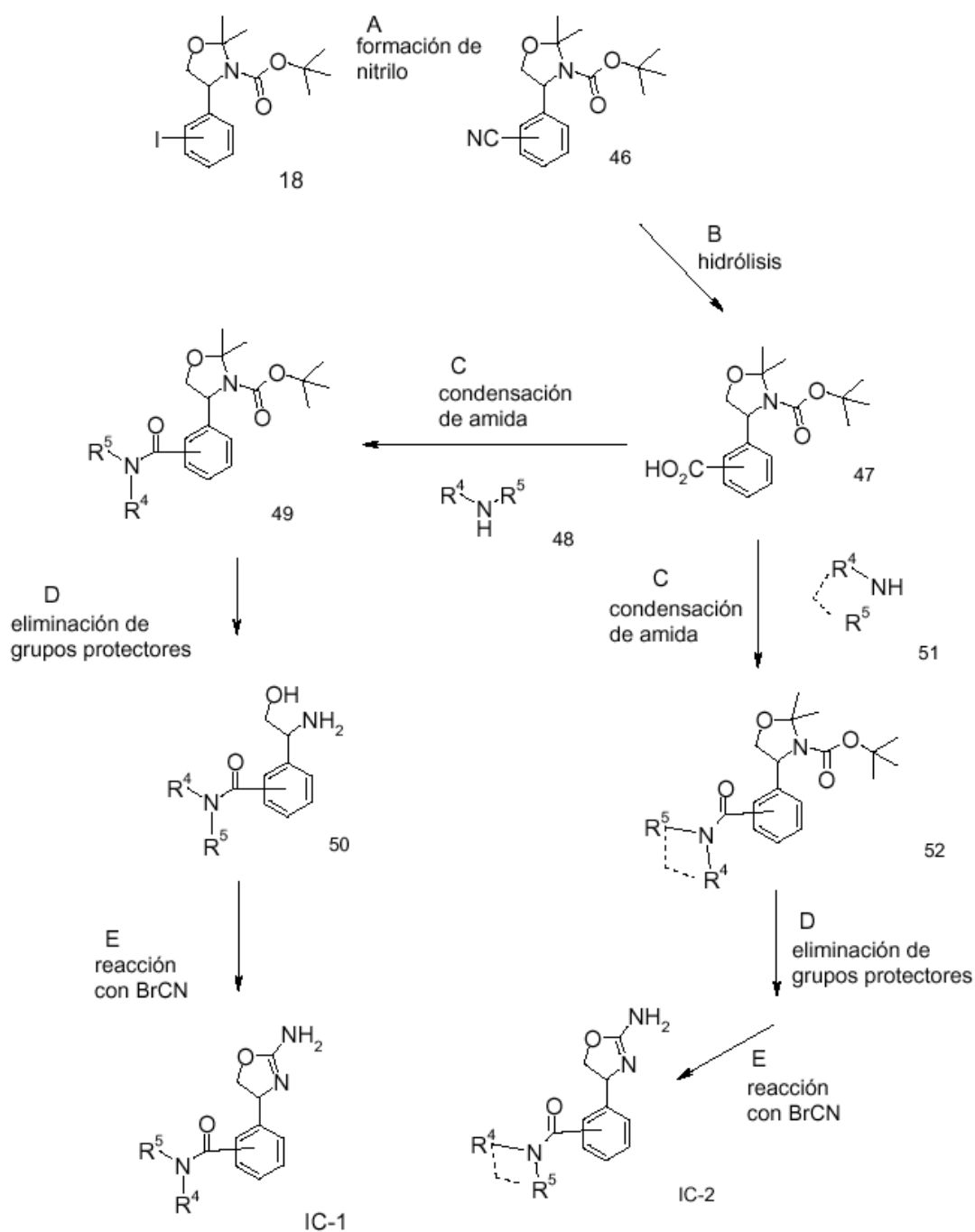
10 Paso D: la formación de amida puede realizarse mediante una reacción de condensación entre la amina 43 y los ácidos carboxílicos 44 en presencia de un reactivo de condensación, por ejemplo el DCC, EDC, TBTU o HATU, en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropiletil-amina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

15 Las condiciones preferidas son TBTU con N-metil-morfolina en THF a 50°C durante una noche.

20 Como alternativa, la formación de amida puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 43 y los cloruros de acilo 45 en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metil-morfolina, en disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

Las condiciones preferidas son trietilamina en THF a 50°C durante 4 horas.

Esquema 10



5 La línea de puntos indica que  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de N que los une pueden formar un anillo heterocíclico, y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

Paso A: el aril-nitrilo 46 puede obtenerse a partir de un yoduro de arilo 18 por reacción con una sal cianuro metálico en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente orgánico, p.ej. DMF o DMSO, a temperatura elevada.

10 Las condiciones preferidas son cianuro de cinc y tetrakis(trifenilfosfina)paladio en DMF a 160°C durante 15 min en un tubo sellado con irradiación de microondas.

15 Paso B: la hidrólisis del grupo nitrilo para formar el ácido carboxílico 47 en presencia del grupo protector BOC, que es lábil en medio ácido, puede efectuarse por tratamiento con un álcali, por ejemplo el KOH o NaOH, en un sistema de disolventes acuosos, a temperatura elevada.

Las condiciones preferidas son NaOH acuoso 2N a 85°C durante una noche.

5 Paso C: La formación de la amida puede realizarse por una reacción de condensación entre el ácido carboxílico 47 y las aminas primarias o secundarias acíclicas 48 o las aminas secundarias cíclicas 51, en presencia de un reactivo de condensación del tipo DCC, EDC, TBTU o HATU, en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropiletil-amina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano o en disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

10 Las condiciones preferidas son TBTU con N-metil-morfolina en THF a 50°C durante una noche.

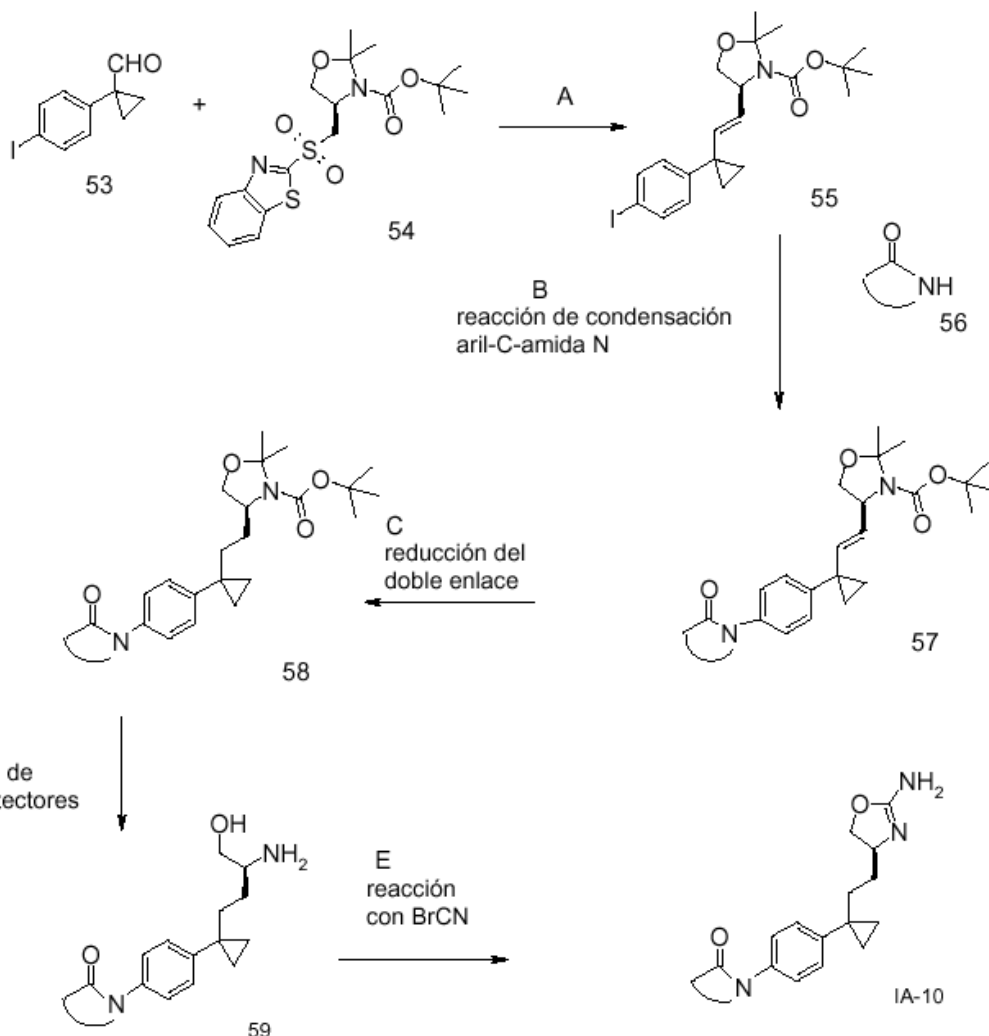
Paso D: La eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

15 Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

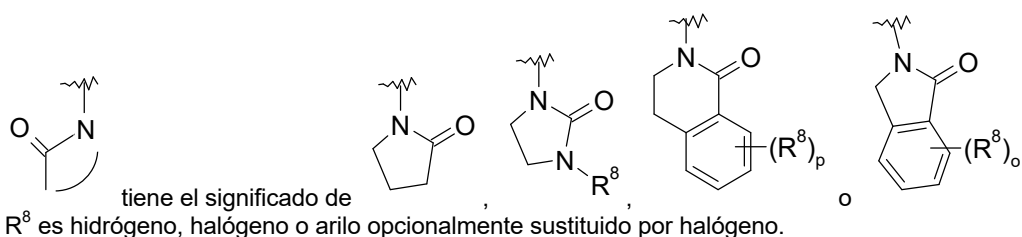
20 Paso E: la ciclación del amino-alcohol para formar la correspondiente 2-aminoxazolina puede efectuarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a 0°C a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

25 Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 11



5



10 Paso A: la reacción de Julia entre el aldehído 53 y el compuesto de benzotiazol-sulfonyl 54 puede llevarse a cabo empleando una base del tipo LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA, K<sub>2</sub>OtBu, DBU, en un disolvente del tipo THF, éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, DMF o mezclas de los mismos, a temperaturas entre -100°C y t.amb., durante un tiempo comprendido entre 15 min y 8 h para la generación del anión y después se condensa la ilida con el compuesto carbonilo en el mismo disolvente, a temperaturas entre -100°C y t.amb., durante 1 - 24 h.

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

20 Paso B: la formación del enlace C-N puede realizarse por una reacción de condensación entre el yoduro de arilo 55 y los compuestos amida 56 en presencia de un catalizador de paladio o de cobre, un ligando y una base, en disolventes del tipo dioxano, DME, THF, tolueno, DMF y DMSO, a una temperatura elevada. Por ejemplo,

empleando el yoduro de cobre (I), fosfato potásico como base y N,N'-dimetilglicina, L-prolina, glicina, 2-aminoetanol o 1,2-etanodiol como ligando con arreglo al procedimiento de Chen y col. (Org. Lett. 10, 4565-4568, 2008).

5 Las condiciones preferidas son yoduro de cobre (I), fosfato potásico y N,N'-dimetilglicina en DMSO en un tubo sellado a 110°C durante una noche.

10 Paso C: la reducción del alqueno puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando como fuente de hidrógeno el formiato amónico o ciclohexadieno, con un catalizador del tipo PtO<sub>2</sub>, Pd-C o níquel Raney, en disolventes del tipo MeOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, DMF o mezclas de los mismos. Como alternativa, la reducción del alqueno puede efectuarse con Mg en MeOH o con LiAlH<sub>4</sub> en THF o éter de dietilo.

Las condiciones preferidas son hidrogenación en presencia de PtO<sub>2</sub> como catalizador y con MeOH como disolvente.

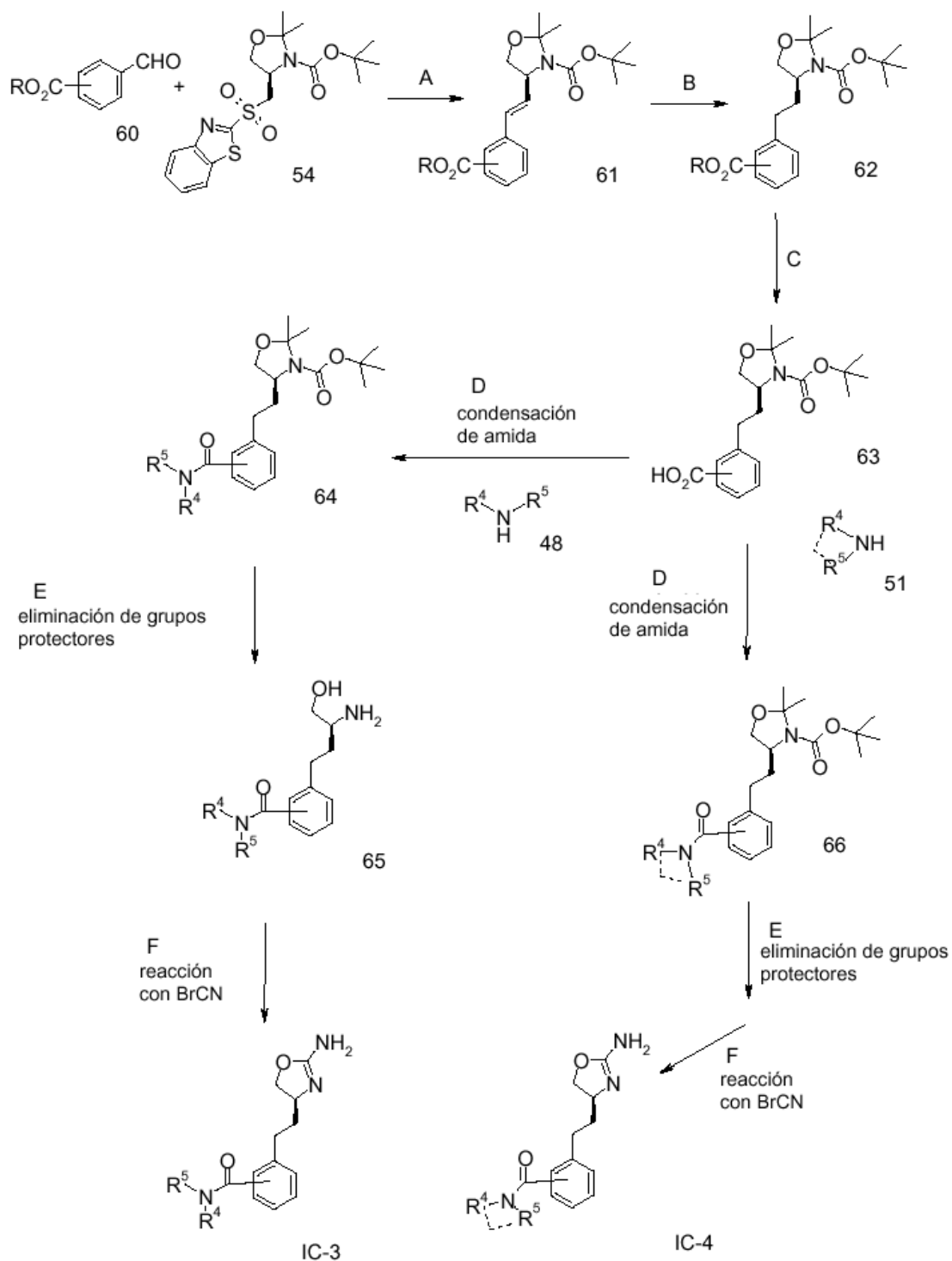
15 Paso D: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

20 Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

25 Paso E: la ciclación del amino-alcohol para generar la correspondiente 2-aminoxazolina puede llevarse a cabo por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a 0°C a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

30 Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 12



- 5 La línea de puntos indica que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de N que los une pueden formar un anillo heterocíclico, y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

10 Paso A: la reacción de Julia entre el formil-benzoato 60 y el compuesto benzotiazol-sulfonilo 54 puede efectuarse empleando una base del tipo LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA, KOtBu, DBU, en un disolvente del tipo THF, éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, DMF o mezclas de los mismos, a temperaturas entre -100°C y t.amb., durante un tiempo comprendido entre 15 min y 8 h para la generación del anión y después se condensa la ilida con el compuesto carbonilo en el mismo disolvente a temperaturas entre -100°C y t.amb. durante 1 - 24 h.



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

5 Paso B: la reducción del alqueno puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando como fuente de hidrógeno el formiato amónico o ciclohexadieno, con un catalizador del tipo PtO<sub>2</sub>, Pd-C o níquel Raney en disolventes del tipo MeOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, DMF o mezclas de los mismos.

10 Las condiciones preferidas son hidrogenación en presencia de Pd sobre carbón como catalizador con MeOH como disolvente.

15 Paso C: la saponificación del grupo éster para formar el ácido carboxílico puede efectuarse por tratamiento con un álcali del tipo LiOH, KOH o NaOH, en un sistema de disolventes acuoso o mixto acuoso-orgánico, a temperatura ambiente.

Las condiciones preferidas son LiOH en MeOH acuoso a temperatura ambiente durante 2 horas.

20 Paso D: la formación de la amida puede realizarse por una reacción de condensación entre el ácido carboxílico 63 y las aminas primarias o secundarias acíclicas 48 o las aminas secundarias cíclicas 51, en presencia de un reactivo de condensación del tipo DCC, EDC, TBTU o HATU, en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropiletil-amina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

25 Las condiciones preferidas son TBTU con N-metil-morfolina en THF a 50°C durante una noche.

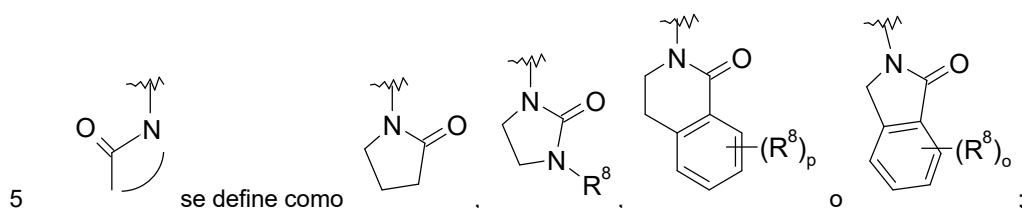
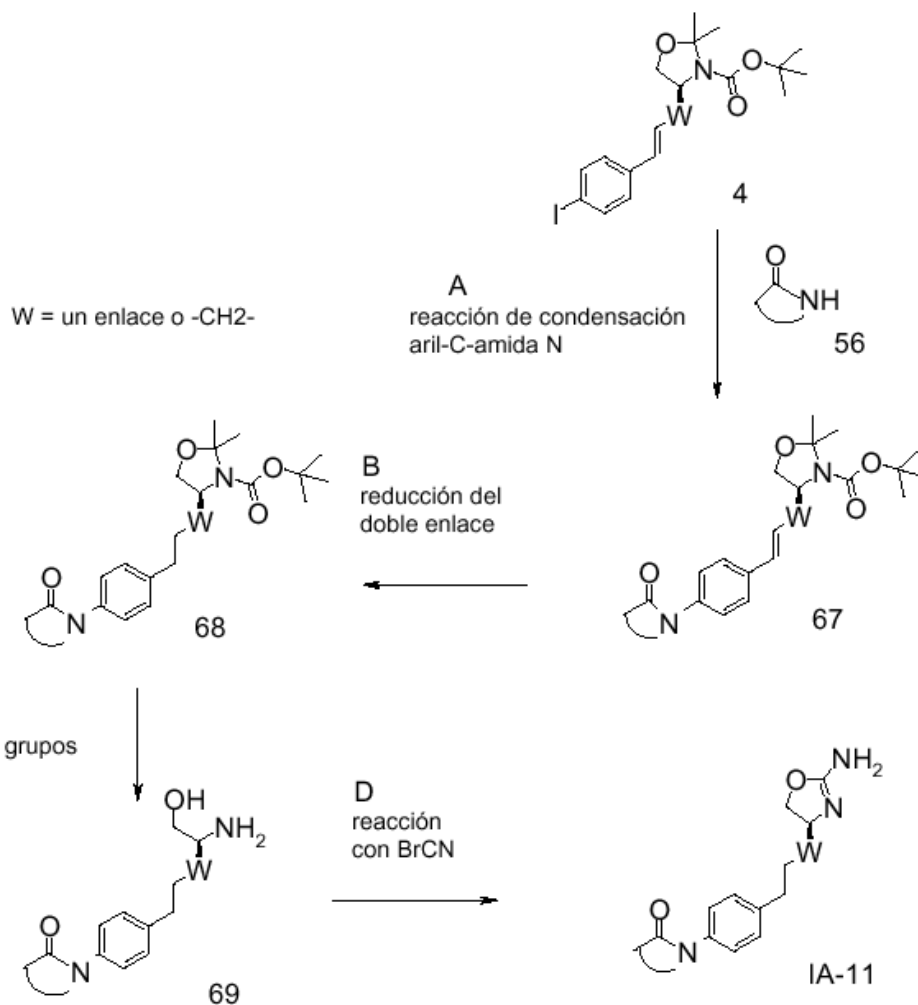
30 Paso E: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

35 Paso F: la ciclación del amino-alcohol para formar la correspondiente 2-aminoxazolina puede realizarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a 0°C a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

40 Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 13



y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y W es un enlace o -CH<sub>2</sub>-.

10 Paso A: la formación del enlace C-N puede realizarse por una reacción de condensación entre el yoduro de arilo 4 y los compuestos amida 56 en presencia de un catalizador de paladio o de cobre, un ligando y una base, en disolventes del tipo dioxano, DME, THF, tolueno, DMF y DMSO, a una temperatura elevada. Por ejemplo, empleando un complejo de benceno-triflato de cobre(I), carbonato de cesio como base y dibencilidenoacetona y trans-1,2-diaminociclohexano como ligandos, con arreglo al procedimiento de Hafner & Kunz (Synthesis 1403-1411, 2007).

15 Las condiciones preferidas son un complejo de benceno-triflato de cobre(I), carbonato de cesio, dibencilidenoacetona y trans-1,2-diaminociclohexano en dioxano, en un tubo sellado a 180°C durante 40 min con irradiación de microondas.

20 Paso B: la reducción del alqueno puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando como fuente de hidrógeno el formiato amónico o ciclohexadieno, con un catalizador del tipo PtO<sub>2</sub>, Pd-C o níquel Raney, en disolventes del tipo MeOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, dioxano, THF, HOAc,

## ES 2 550 976 T3

EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, DMF o mezclas de los mismos. Como alternativa, la reducción del alqueno puede efectuarse con Mg en MeOH o con LiAlH<sub>4</sub> en THF o éter de dietilo.

5 Las condiciones preferidas son hidrogenación en presencia de PtO<sub>2</sub> como catalizador con MeOH como disolvente.

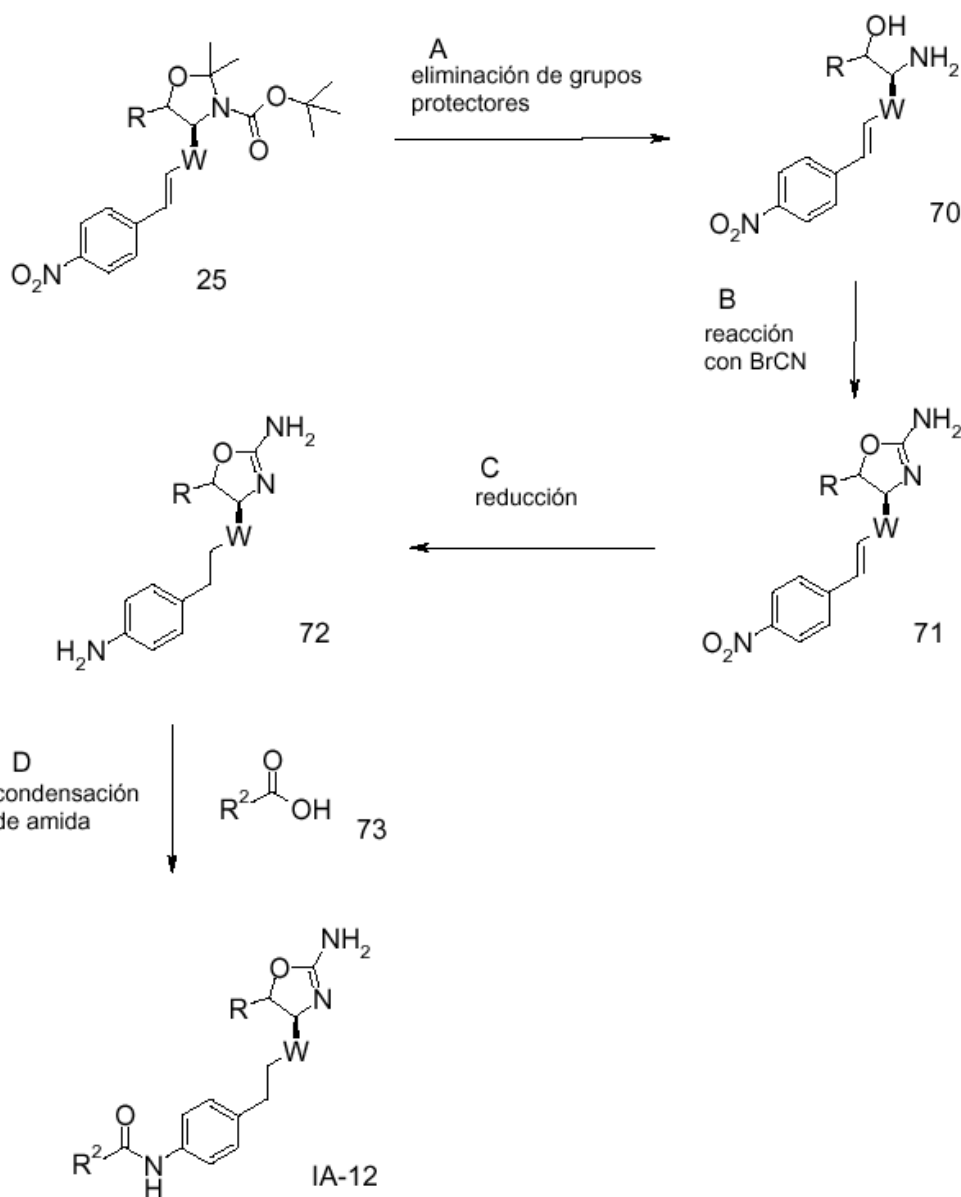
Paso C: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

10 Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

15 Paso D: la ciclación del amino-alcohol para generar la correspondiente 2-aminoxazolina puede realizarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a 0°C a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

20 Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 14



5 Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y W es un enlace o  $-\text{CH}_2-$ .

Paso A: La eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o  $\text{H}_3\text{PO}_4$  o un ácido orgánico del tipo  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CHCl}_2\text{COOH}$ ,  $\text{HOAc}$  o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente del tipo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{EtOH}$  o  $\text{H}_2\text{O}$ , entre 0 y  $80^\circ\text{C}$ .

10 Las condiciones preferidas son  $\text{CF}_3\text{COOH}$  en acetonitrilo acuoso a  $80^\circ\text{C}$  durante una noche o  $\text{HCl}$  4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

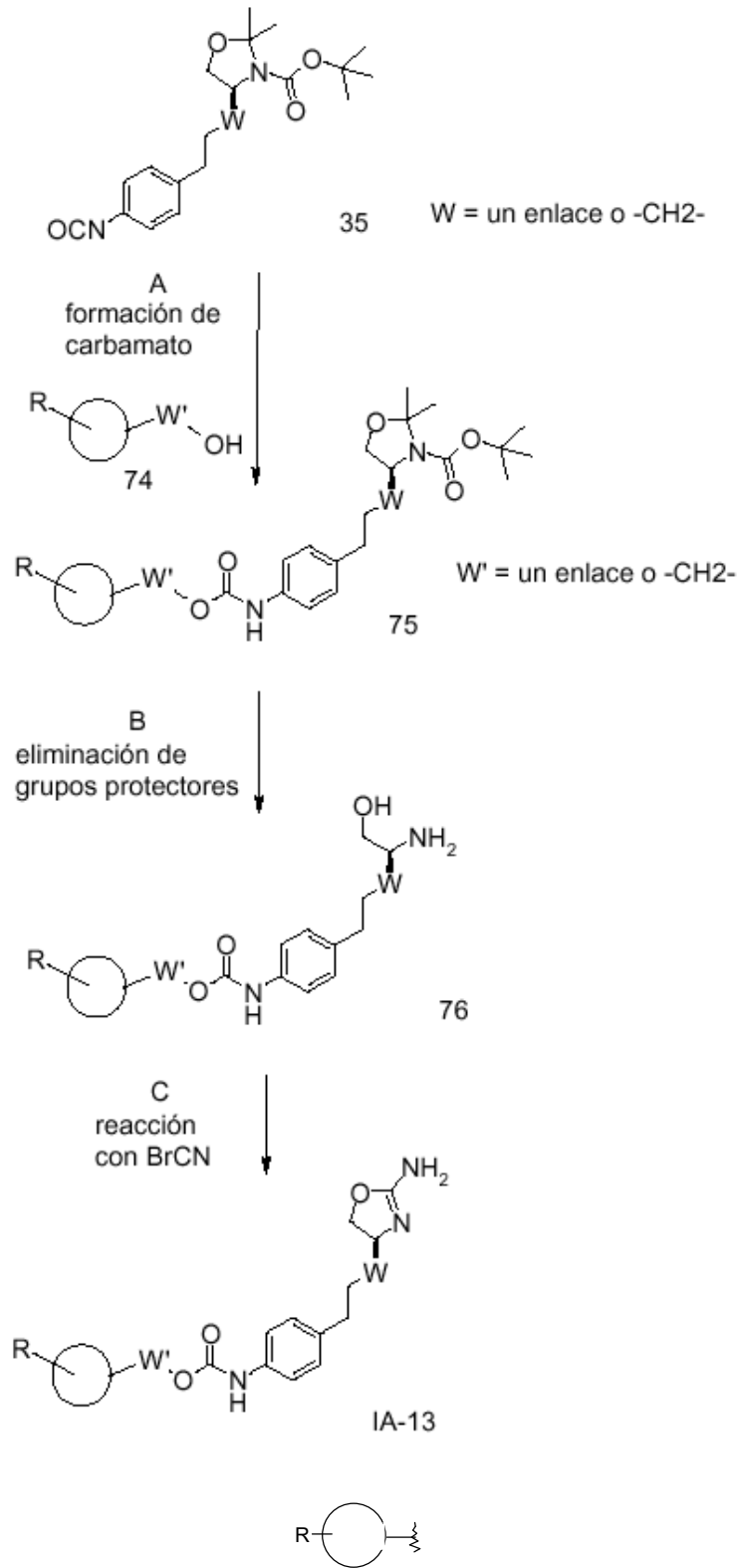
15 Paso B: La ciclación del amino-alcohol para formar la correspondiente 2-aminooxazolinona puede realizarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en  $\text{THF}$  como disolvente y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a  $0^\circ\text{C}$  a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

20 Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

## ES 2 550 976 T3

- Paso C: la reducción simultánea del alqueno y el grupo nitro grupo puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando como fuente de hidrógeno el formiato amónico o ciclohexadieno, con un catalizador del tipo PtO<sub>2</sub>, Pd-C o níquel Raney en disolventes del tipo MeOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, DMF o mezclas de los mismos. Como alternativa,
- 5 la reducción del alqueno puede efectuarse con Mg en MeOH o por LiAlH<sub>4</sub> en THF o éter de dietilo.
- Las condiciones preferidas son formiato amónico en presencia de paladio sobre carbón en MeOH a 60°C durante 2 horas.
- 10 Paso D: la formación del enlace C-N puede realizarse por una reacción de condensación entre la anilina 72 y los compuestos ácido 73 en presencia del cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (CAS 3945-69-5) o del tetrafluorborato de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (CAS 293311-03-2), en disolventes del tipo MeOH a 0-5°C durante 1 hora.
- 15 Las condiciones preferidas son tratamiento del compuesto ácido con el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado en metanol a 0°C durante 15 minutos y posterior adición de la anilina en metanol y agitación a 0°C durante 2 horas.

Esquema 15



5

10

es cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno o por heteroarilo, o es arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquino, alcoxi inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o ciano, o es heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, NHC(O)-alquilo inferior, ciano, S(O)<sub>2</sub>-alquilo

inferior,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , o por heteroarilo o por heterociclilo que está opcionalmente sustituido por halógeno, y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y W y W' son con independencia un enlace o  $-\text{CH}_2-$ .

5 Paso A: la formación del carbamato puede realizarse por una reacción de condensación entre el isocianato 35 y los alcoholes 74 en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano, a temperatura ambiente o a temperatura elevada.

Las condiciones preferidas son N,N-diisopropiletilamina en 1,2-dicloroetano a 110°C durante una noche.

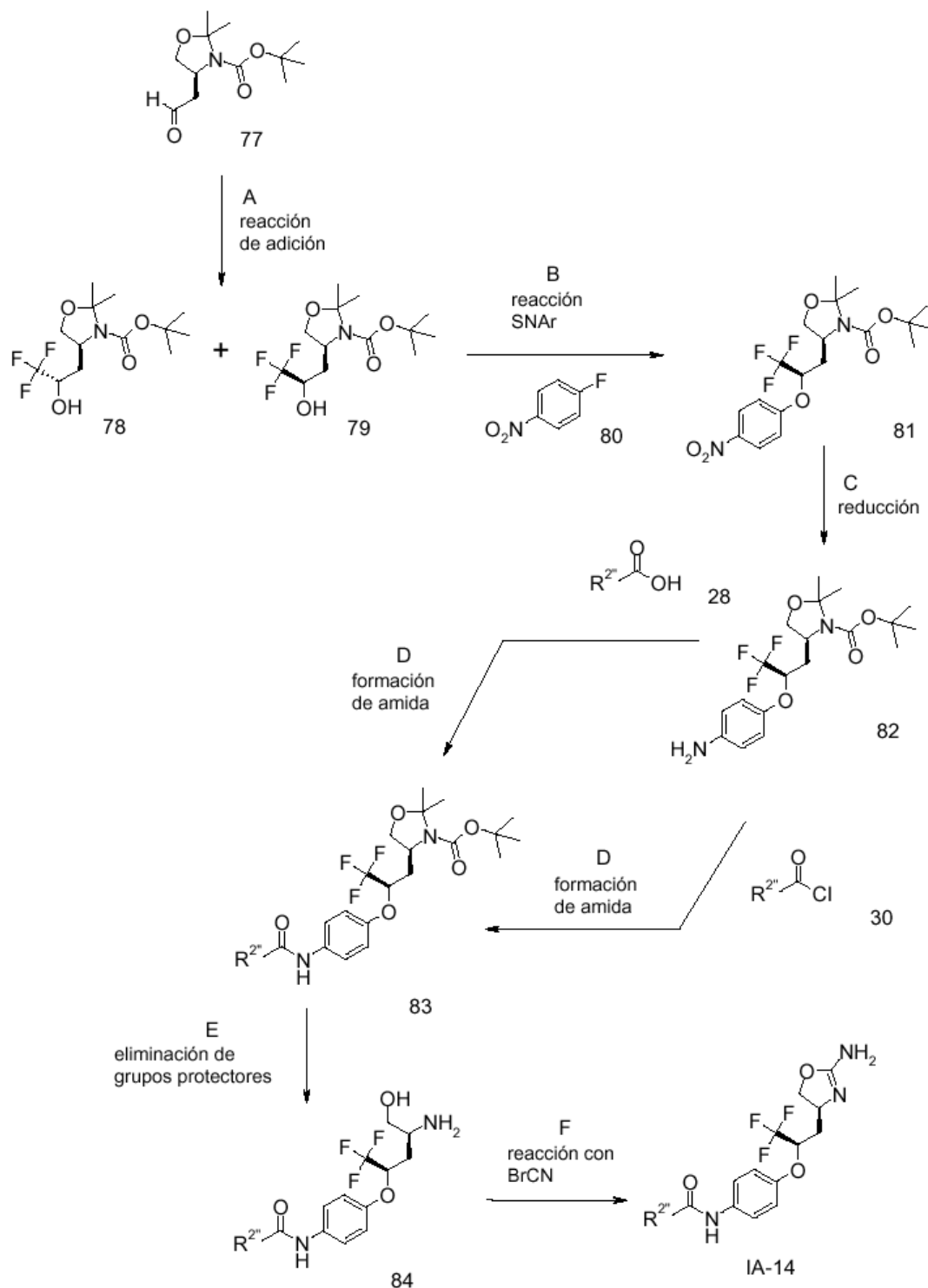
10 Paso B: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o  $\text{H}_3\text{PO}_4$  o un ácido orgánico del tipo  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CHCl}_2\text{COOH}$ , HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente del tipo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , THF, MeOH, EtOH o  $\text{H}_2\text{O}$ , entre 0 y 80°C.

15 Las condiciones preferidas son  $\text{CF}_3\text{COOH}$  en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

20 Paso C: la ciclación del amino-alcohol para generar la correspondiente 2-aminooxazolina puede realizarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a 0°C a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

25 Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 16



5

$R^{2''}$  es  $(CR'R'')$ <sub>m</sub>-cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno o por heteroarilo; o es  $(CR'R'')$ <sub>m</sub>-heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, NHC(O)-alquilo inferior, ciano, S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o por heteroarilo o por heterociclilo que está opcionalmente sustituido por halógeno; o es  $(CR'R'')$ <sub>m</sub>-arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o ciano; y R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, o junto

10



con el átomo de C pueden formar un grupo cicloalquilo, m es el número 0 ó 1 y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

5 Paso A: la adición de un grupo  $CF_3$  al aldehído 77 (CAS 147959-19-1) puede realizarse por tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano en presencia de una fuente de iones fluoruro, por ejemplo el fluoruro de tetrabutilamonio, en disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloro-etano o disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME, y posterior tratamiento con un ácido acuoso. Con la reacción se obtiene una mezcla de productos epímeros 78 & 79 que pueden separarse por cromatografía.

10 Las condiciones preferidas son THF a  $0^\circ C$  a temperatura ambiente durante 30 min, y posterior tratamiento con ácido clorhídrico acuoso 2 N a temperatura ambiente durante 30 min.

15 Paso B: la formación del éter puede realizarse por una reacción de sustitución nucleófila aromática ( $S_NAr$ ) entre el alcohol 79 y el 1-fluor-4-nitrobenceno 80 en presencia de una base del tipo NaH, KOtBu, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA, en un disolvente etéreo del tipo THF, dioxano, 1,2-dimetoxi-etano, éter de dietilo o TBME, a una temperatura igual o inferior a la temperatura ambiente.

20 Las condiciones preferidas son KHMDS en THF a  $0^\circ C$  durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 hora.

25 Paso C: la reducción del grupo nitro de 81 puede efectuarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando como fuente de hidrógeno el formiato amónico o ciclohexadieno, con un catalizador del tipo  $PtO_2$ , Pd-C o níquel Raney, en disolventes del tipo MeOH, EtOH,  $H_2O$ , dioxano, THF, HOAc, EtOAc,  $CH_2Cl_2$ ,  $CHCl_3$ , DMF o mezclas de los mismos.

Las condiciones preferidas son paladio al 10 % sobre carbón en MeOH a temperatura ambiente durante 3 horas.

30 Paso D: la formación de la amida puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 82 y los ácidos carboxílico 28 en presencia de un reactivo de condensación del tipo DCC, EDC, TBTU o HATU, en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

Las condiciones preferidas son TBTU con N-metil-morfolina en THF a  $50^\circ C$  durante una noche.

35 Como alternativa, la formación de la amida puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 82 y los cloruros de acilo 30 en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metil-morfolina, en disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

40 Las condiciones preferidas son trietilamina en THF a  $50^\circ C$  durante 4 horas.

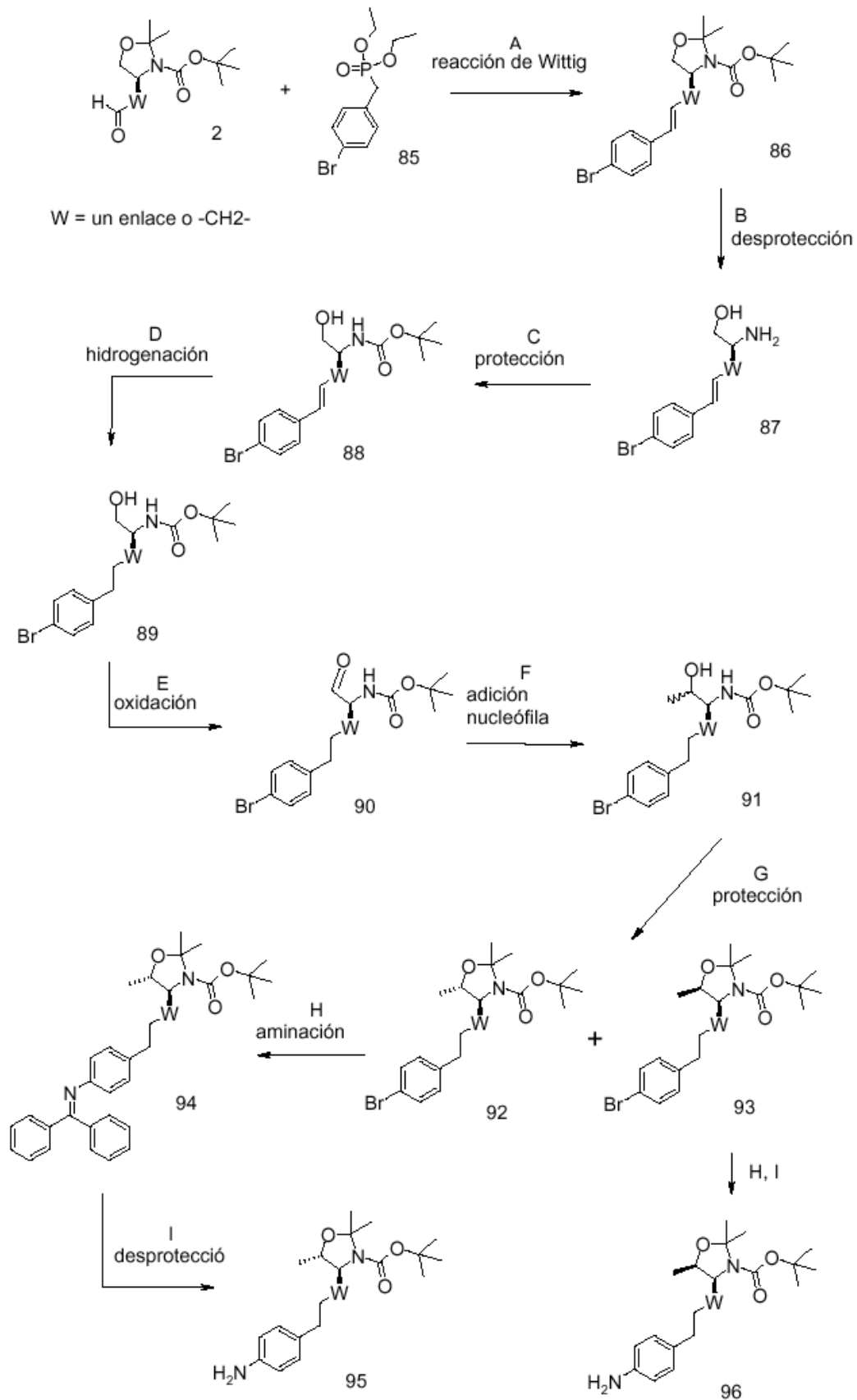
45 Paso E: la eliminación simultánea de los grupos protectores del amino-alcohol puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl,  $H_2SO_4$  o  $H_3PO_4$  o un ácido orgánico del tipo  $CF_3COOH$ ,  $CHCl_2COOH$ , HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente del tipo  $CH_2Cl_2$ ,  $CHCl_3$ , THF, MeOH, EtOH o  $H_2O$ , entre 0 y  $80^\circ C$ .

Las condiciones preferidas son  $CF_3COOH$  en acetonitrilo acuoso a  $80^\circ C$  durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

50 Paso F: la ciclación del amino-alcohol para generar la correspondiente 2-aminoxazolina puede realizarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y  $K_2CO_3$  como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a  $0^\circ C$  a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

55 Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 17



W es un enlace o  $-CH_2-$  y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

5 Paso A: la reacción de Wittig entre el aldehído 2 (W = un enlace: CAS 95715-87-0 o W =  $-CH_2-$ : CAS 147959-19-1) y el (4-bromo-bencil)-fosfonato de dietilo 85 (38186-51-5) puede realizarse empleando una base del tipo NaH, KOtBu, NaOMe, NaOEt, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA, en un disolvente del tipo THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre  $-78^\circ\text{C}$  y  $80^\circ\text{C}$ , durante un tiempo comprendido entre 15 min y 8 h y, si procede, con la adición opcional de un éter corona para la generación de la ilida y posterior condensación de la ilida con el compuesto carbonilo en el mismo disolvente, a una temperatura entre  $0$  y  $80^\circ\text{C}$  durante 1 – 24 h.

Como alternativa, la base, el compuesto carbonilo y el éter corona opcional pueden añadirse a la mezcla reaccionante al mismo tiempo sin formación previa de la ilida a una temperatura entre  $-78^\circ\text{C}$  y  $80^\circ\text{C}$ .

15 Las condiciones preferidas son formación de la ilida a  $-78^\circ\text{C}$  empleando la LDA (preparada "in situ" por tratamiento de la N,N-diisopropilamina con n-BuLi) como base y el THF como disolvente, se hace reaccionar el éster fosfonato a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora y se condensa con el componente carbonilo calentando a temperatura ambiente durante una noche.

20 Paso B: la eliminación simultánea de los grupos protectores del compuesto 86 para generar el amino-alcohol 87 puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o  $\text{H}_3\text{PO}_4$  o un ácido orgánico del tipo  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CHCl}_2\text{COOH}$ , HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente del tipo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , THF, MeOH, EtOH o  $\text{H}_2\text{O}$ , entre  $0$  y  $80^\circ\text{C}$ .

25 Las condiciones preferidas son  $\text{CF}_3\text{COOH}$  en acetonitrilo acuoso a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 horas.

30 Paso C: la protección selectiva del grupo amino del amino-alcohol 87 puede efectuarse por tratamiento con carbonato de di-tert-butilo en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metil-morfolina, en disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano o en disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

Las condiciones preferidas son N,N-diisopropiletilamina en THF a temperatura ambiente durante una noche.

35 Paso D: la reducción del enlace olefínico del compuesto 88 sin eliminación concomitante del enlace aril-bromo puede llevarse a cabo por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada con un catalizador del tipo  $\text{PtO}_2$  o Pt/C en disolventes del tipo MeOH, EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , dioxano, THF, HOAc, EtOAc,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , DMF o mezclas de los mismos.

40 Las condiciones preferidas son platino al 10 % sobre carbón en MeOH a temperatura ambiente durante 3 horas.

45 Paso E: la oxidación del alcohol 89 para formar el correspondiente aldehído 90 puede realizarse empleando reactivos oxidantes derivados de DMSO, p.ej. DMSO activado con el uso de cloruro de oxalilo y posterior tratamiento con trietilamina con arreglo al método de Swern, o DMSO activado mediante el uso de un complejo de trióxido de azufre-piridina en presencia de trietilamina con arreglo al método de Doering.

Las condiciones preferidas son un complejo de trióxido de azufre-piridina y trietilamina en DMSO a una temperatura entre  $0^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente durante 30 min.

50 Paso F: la adición nucleófila de un grupo metilo al aldehído 90 puede realizarse por reacción con un reactivo organometálico del tipo cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio o metil-litio. La reacción se lleva a cabo en disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

55 Las condiciones preferidas son bromuro de metilmagnesio en una mezcla de THF y éter de dietilo a  $0^\circ\text{C}$  y después a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la reacción se obtiene el alcohol 91 en forma de mezcla de epímeros, que no necesita separarse en este paso.

60 Paso G: la protección del alcohol 91 en forma de aminal cíclico puede realizarse por tratamiento con 2,2-dimetoxipropano en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido orgánico del tipo ácido p-toluenosulfónico o ácido alcanforsulfónico. La reacción puede realizarse empleando un exceso de 2,2-dimetoxipropano como disolvente, o en presencia de los co-disolventes no próticos habituales, como son los disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo la temperatura de reflujo del disolvente.

## ES 2 550 976 T3

Las condiciones preferidas son ácido p-toluenosulfónico en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche.

5 Con la reacción se obtienen los productos epímeros 92 & 93 que pueden separarse fácilmente por cromatografía en este paso.

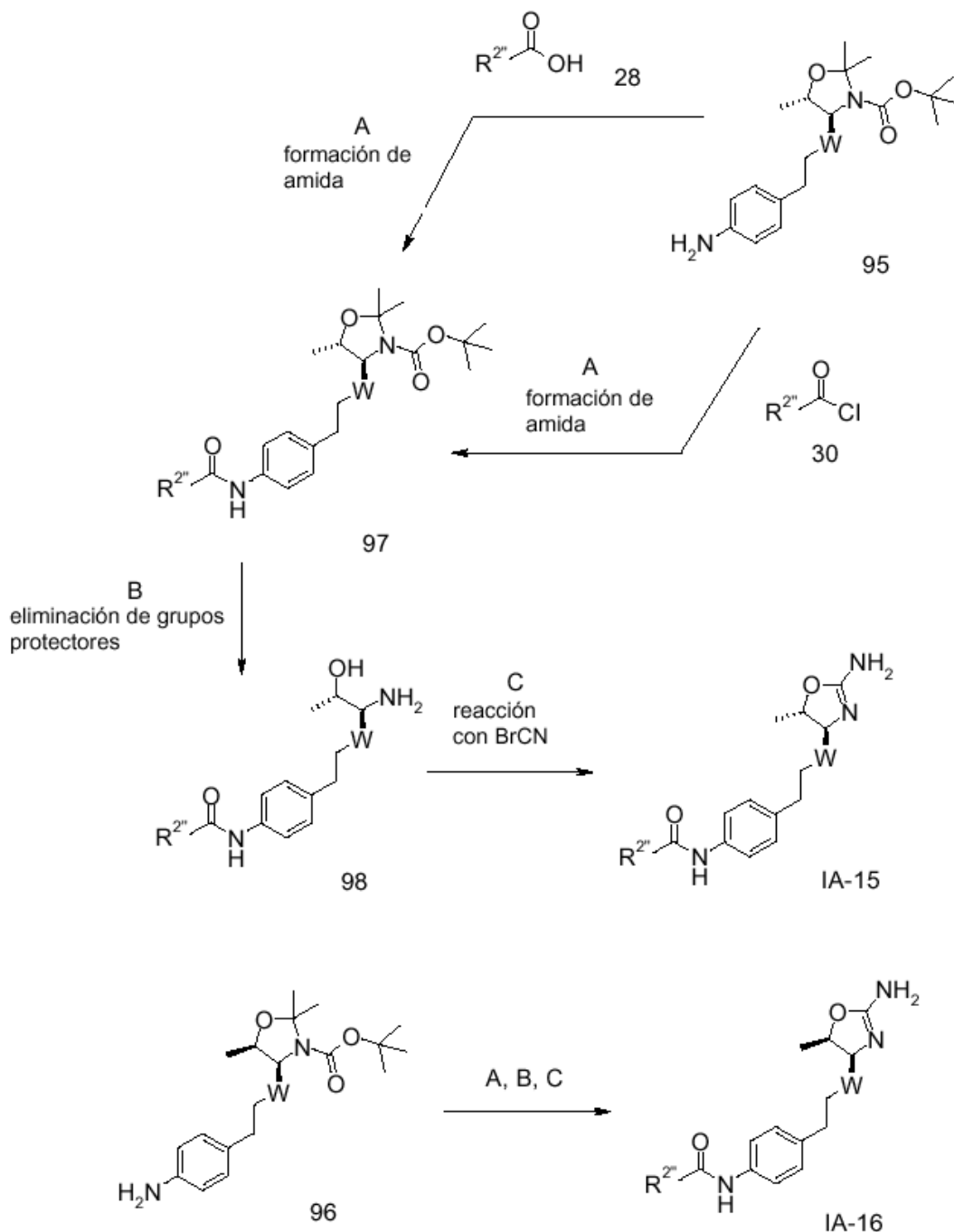
10 Paso H: la formación del enlace C-N para generar la imina 94 puede realizarse por una reacción de condensación entre el bromuro de arilo 92 y la difenilmetanimina en presencia de un catalizador de paladio o de cobre, un ligando y una base, en disolventes del tipo dioxano, DME, THF, tolueno, y DMF, a una temperatura elevada.

Las condiciones preferidas son Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, BINAP y tert-butóxido sódico en tolueno a 100°C durante una noche.

15 Paso I: la desprotección de la imina 94 para generar la anilina 95 puede realizarse por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación de transferencia empleando como fuente de hidrógeno el formiato amónico o ciclohexadieno, con un catalizador del tipo PtO<sub>2</sub>, Pt/C o Pd/C, en disolventes del tipo MeOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, DMF o mezclas de los mismos.

20 Las condiciones preferidas son paladio al 10 % sobre carbón y formiato amónico en MeOH a 60°C durante 1 hora. El bromuro de arilo 93 puede convertirse en la anilina 96 con arreglo a una serie de pasos de reacción similar a la H e I.

Esquema 18



- 5  $R^{2''}$  es  $(CR'R'')$ <sub>m</sub>-cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno o por heteroarilo; o es  $(CR'R'')$ <sub>m</sub>-heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, NHC(O)-alquilo inferior, ciano, S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o por heteroarilo o por heterociclo que está opcionalmente sustituido por halógeno; o es  $(CR'R'')$ <sub>m</sub>-arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o ciano; y R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, o junto con el átomo de C pueden formar un grupo cicloalquilo, m es el número 0 ó 1 y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.
- 10
- 15 Paso A: la formación de la amida puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 95 y los ácidos carboxílicos 28 en presencia de un reactivo de condensación del tipo DCC, EDC, TBTU o HATU, en presencia de

una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

Las condiciones preferidas son TBTU con N-metil-morfolina en THF a 50°C durante una noche.

Como alternativa, la formación de la amida puede realizarse por una reacción de condensación entre la amina 95 y los cloruros de acilo 30 en presencia de una base inorgánica del tipo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en disolventes halogenados del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos del tipo éter de dietilo, dioxano, THF o TBME.

Las condiciones preferidas son trietilamina en THF a 50°C durante 4 horas.

Paso B: la eliminación simultánea de los grupos protectores del compuesto 97 para formar el amino-alcohol 98 puede efectuarse con un ácido inorgánico del tipo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o un ácido orgánico del tipo CF<sub>3</sub>COOH, CHCl<sub>2</sub>COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, THF, MeOH, EtOH o H<sub>2</sub>O, entre 0 y 80°C.

Las condiciones preferidas son CF<sub>3</sub>COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante una noche o HCl 4N en dioxano a t.amb. durante una noche.

Paso C: la ciclación del amino-alcohol 98 para generar la correspondiente 2-aminooxazolina 1A-15 puede realizarse por tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base a t.amb. durante una noche, o por tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como disolvente y acetato sódico como base a 0°C a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

Las condiciones preferidas son metanol como disolvente y acetato sódico como base a t.amb. durante una noche y posterior tratamiento con una solución acuosa de amoníaco a temperatura ambiente durante 1 hora.

La amina 96 puede convertirse en la 2-aminooxazolina 1A-16 con arreglo a una serie de pasos de reacción similar a A, B y C.

#### Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y purificación de los compuestos y de los compuestos intermedios aquí descritos puede efectuarse, si se desea, por cualquier procedimiento idóneo de separación o purificación, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos preparativa de alta presión o de baja presión o por una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos idóneos de separación y aislamiento pueden encontrarse en relación con las obtenciones y ejemplos que siguen. Sin embargo, como es obvio, pueden utilizarse también otros procedimientos equivalentes de separación y aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la fórmula I pueden separarse por HPLC quiral.

#### Sales de los compuestos de la fórmula I

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

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondientes por tratamiento por lo menos una cantidad estequiométrica equivalente de una base idónea, por ejemplo del hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. En concreto, se ha constatado que los compuestos de la presente invención tienen buena afinidad con los receptores asociados con las aminas traza (TAARs), en especial con el TAAR1.

Se investigan los compuestos con arreglo al ensayo descrito a continuación.

Materiales y métodos

## Construcción de plásmidos de expresión de los TAAR y líneas celulares transfectadas estables

5 Para la construcción de plásmidos de expresión se amplifican las secuencias codificadoras del TAAR1 humano, de rata y de ratón, a partir del DNA genómico, esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. [14]. Se aplica el sistema llamado Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) con 1,5 mM Mg<sup>2+</sup> y se clonan los productos de la PCR purificados en el vector de clonación pCR2.1-TOPO (Invitrogen) con arreglo a las instrucciones del fabricante. Los productos de la PCR se subclonan 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.

15 Se cultivan células HEK293 (ATCC, nº CRL-1573) esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. (2005). Para la generación de líneas celulares transfectadas estables se transfectan células HEK293 con los plásmidos de expresión pIRESneo2 que contienen las secuencias que codifican al TAAR (descritas antes) con lipofectamina 2000 (Invitrogen) con arreglo a las instrucciones 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 comprueba su capacidad de respuesta frente a las aminas traza (todos los compuestos se adquieren a Sigma) con el sistema de ensayo llamado cAMP Biotrak Enzyme Immunoassay (EIA) (Amersham) con arreglo al procedimiento EIA de no acetilación facilitado por el fabricante. Para los estudios posteriores se emplean las líneas celulares monoclonales que presentan una EC<sub>50</sub> estable durante un período de cultivo de 15 pasajes.

Preparación de membrana y fijación del radioligando

25 Se enjuagan las células en confluencia con una solución salina tamponada con fosfato, enfriada con hielo, sin Ca<sup>2+</sup> ni Mg<sup>2+</sup> que contiene 10 mM EDTA y se convierte en culotes por centrifugación a 1000 rpm a 4°C durante 5 min. Después se lava el culote dos veces con solución salina tamponada con fosfato, se congela el culote celular inmediatamente por inmersión en nitrógeno líquido y se almacena a -80°C hasta el momento del uso. Entonces 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, 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. Después 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 proteína 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 MgCl<sub>2</sub> (10 mM) y CaCl<sub>2</sub>, 200 g de proteína por ml y (2 mM) (buffer B) se homogeneiza en un Polytron a 10.000 rpm durante 10 s.

40 El ensayo de fijación se realiza a 4°C con un volumen final de 1 ml y con un tiempo de incubación de 30 min. Se emplea el radioligando rac-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolina-[H<sup>3</sup>] en una concentración igual al valor K<sub>d</sub> calculado de 60 nM, obteniéndose una fijación de aprox. el 0,1 % de la concentración total del radioligando, y una fijación específica que representa aproximadamente el 70-80% de la fijación total. La fijación no específica se define como la cantidad de rac-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolina-[H<sup>3</sup>] fijada en presencia del ligando no marco apropiado (10 μM). Se ensayan los ligandos competidores en un amplio intervalo de concentraciones (10 pM – 30 μM). La concentración final de sulfóxido de dimetilo en el ensayo es del 2%, y no afecta a la fijación del radioligando. Todos los ensayos se realizan por duplicado. Todas las incubación se terminan con una filtración rápida a través de placas del tipo UniFilter-96 (Packard Instrument Company) y filtro de vidrio GF/C, preimpregnados por lo menos durante 2 h en polietilenimina del 0,3%, y empleando un recolector del tipo Filtermate 96 Cell Harvester (Packard Instrument Company). Después se lavan los tubos y los filtros 3 veces con partes alícuotas de 1 ml de tampón B frío. Los filtros no secan y se impregnan con Ultima gold (45 μl/hoyo, Packard Instrument Company) y se hace el recuento de la radiactividad fijada con un contador del tipo TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

55 Los compuestos preferidos presentan un valor K<sub>i</sub> (μM) en ratón o en rata referido al TAAR1 comprendido en el intervalo <0,01 μM, tal como se indica en la tabla siguiente.

ej.	K <sub>i</sub> (μM) ratón / rata	ej.	K <sub>i</sub> (μM) ratón / rata	ej.	K <sub>i</sub> (μM) ratón / rata
1	0,0026 / 0,0005	86	0,0022 / 0,0006	155	0,0004 / 0,0006
3	0,0002 / 0,0003	87	0,0057 / 0,0018	156	0,0006 / 0,0063
8	0,0034 / 0,0001	88	0,0097 / 0,0014	157	0,0019 / 0,0006
9	0,0002 / 0,0004	89	0,0044 / 0,0007	158	0,0006 / 0,0006
12	0,0012 / 0,002	90	0,0007 / 0,0003	159	0,001 / 0,0024
13	0,0007 / 0,0023	91	0,0005 / 0,0002	160	0,0047 / 0,0018
14	0,0001 / 0,0001	92	0,0002 / 0,0004	161	0,001 / 0,0012

## ES 2 550 976 T3

ej.	Ki (µM) ratón / rata	ej.	Ki(µM) ratón / rata	ej.	Ki (µM) ratón / rata
15	0,0001 / 0,0001	93	0,0016 / 0,0003	164	0,0018 / 0,0027
16	0,0008 / 0,0003	94	0,0003 / 0,0003	168	0,0014 / 0,0009
17	0,0002 / 0,0004	95	0,0001 / 0,0001	169	0,0005 / 0,0001
18	0,0002 / 0,0002	96	0,001 / 0,0006	170	0,0074 / 0,0018
31	0,0025 / 0,0035	97	0,0018 / 0,0015	171	0,0008 / 0,0011
33	0,0006 / 0,001	98	0,0068 / 0,0019	172	0,0084 / 0,0019
34	0,0067 / 0,0035	99	0,0081 / 0,0018	173	0,0014 / 0,0014
35	0,0001 / 0,0003	100	0,004 / 0,0018	174	0,0035 / 0,0016
38	0,0017 / 0,0004	101	0,0007 / 0,0021	175	0,0008 / 0,0009
40	0,0036 / 0,0187	104	0,0034 / 0,0014	178	0,0004 / 0,0004
41	0,0091 / 0,0094	105	0,0051 / 0,0011	179	0,0059 / 0,0023
43	0,0029 / 0,002	106	0,0012 / 0,0009	186	0,0029 / 0,001
44	0,0035 / 0,0014	107	0,0014 / 0,0012	189	0,0008 / 0,0018
45	0,0026 / 0,0017	109	0,0006 / 0,0016	190	0,0041 / 0,004
46	0,0042 / 0,0018	110	0,0054 / 0,0048	191	0,0042 / 0,0021
48	0,001 / 0,0003	111	0,004 / 0,0057	194	0,0091 / 0,0035
49	0,0024 / 0,0036	112	0,0013 / 0,0005	195	0,0037 / 0,0023
52	0,0073 / 0,006	113	0,0006 / 0,001	197	0,003 / 0,0049
53	0,0009 / 0,0016	115	0,0029 / 0,0024	198	0,0036 / 0,0029
54	0,0008 / 0,0019	117	0,002 / 0,0008	199	0,0027 / 0,0037
55	0,0025 / 0,003	119	0,0015 / 0,0044	201	0,0005 / 0,0007
56	0,0094 / 0,0009	121	0,0032 / 0,0046	202	0,0007 / 0,0004
58	0,0014 / 0,0007	122	0,0043 / 0,0043	203	0,0008 / 0,0014
59	0,0022 / 0,0022	123	0,0007 / 0,0017	205	0,0007 / 0,0005
60	0,001 / 0,0006	124	0,004 / 0,0061	206	0,0076 / 0,0013
61	0,0002 / 0,0007	125	0,0006 / 0,0011	207	0,0007 / 0,0011
62	0,0003 / 0,0005	126	0,0007 / 0,002	208	0,0028 / 0,0023
63	0,0026 / 0,0013	127	0,0063 / 0,0022	209	0,0013 / 0,0035
66	0,0026 / 0,0017	128	0,0079 / 0,0054	211	0,0023 / 0,0024
68	0,0043 / 0,0019	129	0,0039 / 0,0033	213	0,0015 / 0,0022
69	0,003 / 0,0009	131	0,004 / 0,0008	214	0,0011 / 0,0028
70	0,001 / 0,001	136	0,0003 / 0,0006	215	0,0012 / 0,0038
71	0,0009 / 0,0005	137	0,0003 / 0,0006	216	0,0027 / 0,0061
72	0,0008 / 0,001	138	0,0002 / 0,0002	217	0,0051 / 0,0025
73	0,0026 / 0,0049	142	0,0044 / 0,0011	218	0,0014 / 0,0035
74	0,009 / 0,0073	145	0,0018 / 0,0001	219	0,0048 / 0,0037
76	0,009 / 0,0009	146	0,0001 / 0,0003	222	0,0071 / 0,004
78	0,0048 / 0,0031	147	0,0006 / 0,0003	226	0,0011 / 0,0021
79	0,0057 / 0,0051	148	0,0005 / 0,0006	227	0,007 / 0,0059
80	0,0014 / 0,0011	149	0,0097 / 0,0092	230	0,0009 / 0,0016
81	0,001 / 0,0022	150	0,0004 / 0,0005	231	0,0009 / 0,0013
82	0,0005 / 0,0017	151	0,0071 / 0,0028		
83	0,0074 / 0,0052	152	0,008 / 0,0002		
85	0,0012 / 0,0015	153	0,0009 / 0,001		

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden emplearse 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, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse junto 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 emplearse, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, los ácidos esteáricos 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 o líquidos y similares. Sin embargo, en función de la sustancia activa es posible que no sea necesario el uso de vehículos para 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 idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.



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

5 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 producción, que consiste en alojar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

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

15 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, tendrá que ajustarse 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 de un compuesto de la fórmula general I al día, la cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en una sola dosis o dividirse en subdosis y, además, el límite superior podrá rebasarse si se considera indicado.

20 Formulación de tabletas (granulación húmeda)

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

Procedimiento de fabricación

- 35
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 equipo de molienda apropiado.
  4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa adecuada.

40 Formulación de cápsulas

elemento	ingredientes	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	---
45	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

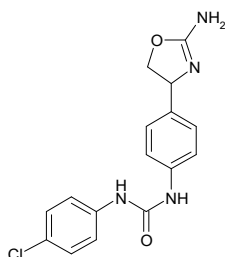
50 Procedimiento de fabricación

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 apropiadas.

55 Parte experimental

Ejemplo 1

(RS)-1-[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea



a) (RS)-amino-(4-yodo-fenil)-acetone nitrilo

5 A una solución agitada del 4-yodo-benzaldehído (7,10 g) en metanol (25 ml) se le añaden sucesivamente una solución de amoníaco (35 ml, solución 7 M en metanol) y el ortotitanato de tetraisopropilo (10,9 ml) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 2 h. Se añade por goteo el cianuro de trimetilsililo (3,84 ml) y se continúa la agitación a t.amb. durante 22 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (100 ml), después de agitar se filtra la mezcla resultante a través de Celite y se lava con acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado con vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua destilada y con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (RS)-amino-(4-yodo-fenil)-acetone nitrilo (6,41 g, 81%) en forma de sólido amarillo. RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7,76 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,87 (1H, ancha s), 1,94 (2H, ancha s).

b) clorhidrato del ácido (RS)-amino-(4-yodo-fenil)-acético

15 Se suspende el (RS)-amino-(4-yodo-fenil)-acetone nitrilo (6,40 g) en ácido clorhídrico acuoso 5 N (100 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla en primer lugar a temperatura ambiente y después a 0°C, formándose cristales. Se recogen los cristales por filtración, se lavan con heptano y se secan con vacío a 60°C, obteniéndose el clorhidrato del ácido (RS)-amino-(4-yodo-fenil)-acético (6,34 g, 82%) en forma de sólido cristalino ligeramente marrón. EM (ISP): 275,9 ([M-H]<sup>-</sup>).

20 c) (RS)-2-amino-2-(4-yodo-fenil)-etanol

25 En atmósfera de argón a una solución agitada del borhidruro de litio en THF (25,1 ml, solución 2 M) se le añade por goteo el clorotrimetilsilano (12,7 ml). A la suspensión resultante se le añade en porciones el clorhidrato del ácido (RS)-amino-(4-yodo-fenil)-acético (6,30 g). Se continúa la agitación durante 4 h, se enfría la mezcla a 0°C y se le añade por goteo el metanol (4,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, se añade agua y se diluye la mezcla con acetato de etilo. Se añade una solución saturada de salmuera y se alcaliniza la fase acuosa (pH 14) con la adición de una solución acuosa 5 N de NaOH. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con una solución saturada de salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (RS)-2-amino-2-(4-yodo-fenil)-etanol (5,27 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): 264,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

30 d) (RS)-[2-hidroxi-1-(4-yodo-fenil)-etil]-carbamato de tert-butilo

35 A una solución agitada del (RS)-2-amino-2-(4-yodo-fenil)-etanol (5,20 g) en THF (150 ml) se le añaden sucesivamente la N,N-diisopropiletilamina (4,03 ml) y el dicarbonato de di-tert-butilo (5,18 g) y se agita la solución amarilla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se reparte la mezcla entre agua y acetato de etilo y se separan las fases. Se lava la fase orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso diluido, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el (RS)-[2-hidroxi-1-(4-yodo-fenil)-etil]-carbamato de tert-butilo (7,97 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): 386,0 ([M+Na]<sup>+</sup>), 364,0 ([M+H]<sup>+</sup>), 308,1 ([M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>).

40 e) (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

45 A una solución agitada del (RS)-[2-hidroxi-1-(4-yodo-fenil)-etil]-carbamato de tert-butilo (7,97 g) en diclorometano (400 ml) se le añaden sucesivamente el 2,2-dimetoxi-propano (36 ml) y el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,75 g) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se lava la mezcla con NaOH acuoso 0,5 N, se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (7,05 g, 89%) en forma de sólido amarillo. EM (EI): 403 (M<sup>+</sup>), 388 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 332 ([M-CH<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 288 ([M-CH<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 57 ([C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>).

f) (RS)-4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-2,2-di-metil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

50 En un tubo sellado se calienta por irradiación de microondas a 90°C durante 30 minutos una suspensión agitada del (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,60 g), la 4-clorofenilurea (0,81 g), el fluoruro potásico (2,88 g, al 40% en peso en alúmina), la N,N'-dibenciletilenodiamina (0,14 ml) y el yoduro de cobre (I) (0,11 g) en THF (16 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (RS)-4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,24 g, 14%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 392,1 ([<sup>37</sup>Cl]M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 390,1 ([<sup>35</sup>Cl]M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>).

55

g) (RS)-1-[4-(1-amino-2-hidroxi-etil)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea

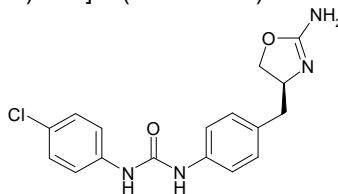
A una solución del (RS)-4-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,24 g) en acetonitrilo (3 ml) se le añaden agua (9 ml) y el ácido trifluoroacético (0,33 ml). Se calienta la mezcla a 80°C durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo/THF (1:1). Se lava la mezcla resultante sucesivamente con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y una solución saturada de salmuera, se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose la (RS)-1-[4-(1-amino-2-hidroxi-etil)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (0,22 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 291,1 ( $\{[Cl^{37}]M+H-OH\}^+$ ), 289,1 ( $\{[Cl^{35}]M+H-OH\}^+$ ).

h) (RS)-1-[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea

A una suspensión agitada de la 1-[4-(1-amino-2-hidroxi-etil)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (160 mg) y acetato sódico (129 mg) en metanol (8 ml) se le añade por goteo una solución de bromuro de cianógeno (72 mg) en metanol (0,5 ml). Se agita la solución resultante de color amarillo pálido a temperatura ambiente durante 16 h. Se le añade por goteo una solución de amoníaco (0,4 ml, 25%) y se continúa la agitación durante una hora más. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (Isolute<sup>®</sup> Flash-NH<sub>2</sub> de Separtis; gradiente: heptano/diclorometano/metanol), obteniéndose la (RS)-1-[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (91 mg, 53%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 333,2 ( $\{[Cl^{37}]M+H\}^+$ ), 331,1 ( $\{[Cl^{35}]M+H\}^+$ ).

### Ejemplo 2

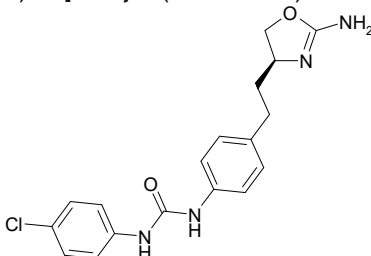
1-[4-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(c)-1(h) a partir de la 4-yodo-L-fenilalanina (CAS 24250-85-9) en lugar del clorhidrato del ácido (RS)-amino-(4-yodo-fenil)-acético. Sólido blanco. EM (ISP): 347,1 ( $\{[Cl^{37}]M+H\}^+$ ), 345,1 ( $\{[Cl^{35}]M+H\}^+$ ).

### Ejemplo 3

1-[4-2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea



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

A una solución agitada de la diisopropilamina (1,55 ml) en THF (12 ml) enfriada a -78°C se le añade por goteo una solución del n-butil-litio en hexano (6,88 ml, 1,6 M). Se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla reaccionante a 10°C antes de volver a enfriar a -78°C. Se añade por goteo una solución del (4-yodo-bencil)-fosfonato de dietilo (3,45 g, CAS 173443-43-1) en THF (8 ml) y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 hora. Se añade por goteo durante 15 min una solución del (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,14 g, CAS 95715-87-0) en THF (8 ml) y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se acidifica con la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se lava la mezcla sucesivamente con agua y una solución saturada de salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,49 g, 68%) en forma de sólido blanco. EM (EI): 429 (M<sup>+</sup>), 373 ( $[M-C_4H_8]^+$ ), 358 ( $[M-CH_3-C_4H_8]^+$ ), 315 ( $[M-C_4H_8-(CH_3)_2C=O]^+$ ), 57 ( $[C_4H_9]^+$ ).

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(f) a partir del (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido marrón. EM (ISP): 496,2 ( $\{[Cl^{37}]M+Na\}^+$ ), 494,2 ( $\{[Cl^{35}]M+Na\}^+$ ).

c) (S)-4-(2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil]-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

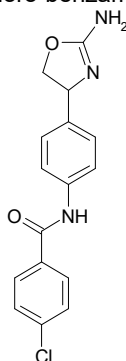
A una suspensión agitada del (S)-4-((E)-2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (57 mg) en metanol (8 ml) se le añade el óxido de platino (IV) (14 mg) y se agita la mezcla en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (S)-4-(2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (60 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 476,2 ( $[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$ ), 474,3 ( $[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$ ), 420,2 ( $[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ), 418,3 ( $[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ).

d) 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(g)-1(h) a partir del (S)-4-(2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 361,1 ( $[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$ ), 359,1 ( $[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### Ejemplo 4

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



a) (RS)-4-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

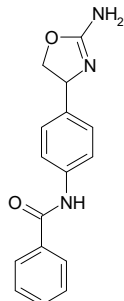
En un tubo sellado, se calienta a 110°C durante una noche una suspensión agitada del (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (400 mg, ejemplo 1e), la 4-clorobenzamida (185 mg), el yoduro de cobre (I) (20 mg), la N,N'-dimetilglicina (20 mg) y el fosfato potásico (1,05 g) en DMSO (2 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se purifica por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (RS)-4-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (297 mg, 69%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 450,2 ( $[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 448,2 ( $[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 433,2 ( $[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$ ), 431,2 ( $[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$ ), 377,2 ( $[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ), 375,2 ( $[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ).

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(g)-1(h) a partir del (RS)-4-[4-(4-cloro-benzoil-amino)-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 316,1 ( $[[\text{Cl}^{37}]\text{M}-\text{H}]^+$ ), 314,1 ( $[[\text{Cl}^{35}]\text{M}-\text{H}]^+$ ).

#### Ejemplo 5

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



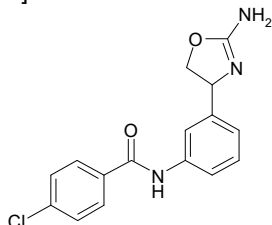
A una suspensión agitada de la (RS)-N-[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-4-cloro-benzamida (50 mg) en metanol (3 ml) se le añaden el formiato amónico (100 mg) y el paladio sobre carbón (13 mg, al 10% en peso) y se calienta la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo/THF (1:1) y se lava esta solución sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (Isolute<sup>®</sup> Flash-NH<sub>2</sub> de Separtis; gradiente: heptano/diclorometano/metanol),

obteniéndose la (RS)-N-[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-benzamida (20 mg, 45%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 282,1([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 6

5

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

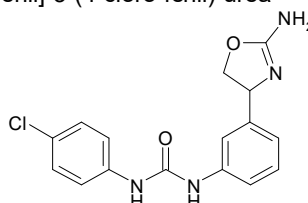


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(a)-1(e) y el ejemplo 4 a partir del 3-yodo-benzaldehído en lugar del 4-yodo-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP): 318,1 ([Cl<sup>37</sup>]<sub>2</sub>M+H]<sup>+</sup>), 316,1 ([Cl<sup>35</sup>]<sub>2</sub>M+H]<sup>+</sup>).

10

Ejemplo 7

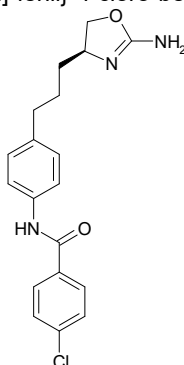
(RS)-1-[3-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 a partir del 3-yodo-benzaldehído en lugar del 4-yodo-benzaldehído. Sólido blanco. EM (ISP): 333,2 ([Cl<sup>37</sup>]<sub>2</sub>M+H]<sup>+</sup>), 331,2 ([Cl<sup>35</sup>]<sub>2</sub>M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 8

20 N-{4-[3-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-propil]-fenil}-4-cloro-benzamida



a) (S)-4-[(E)-3-(4-yodo-fenil)-alil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

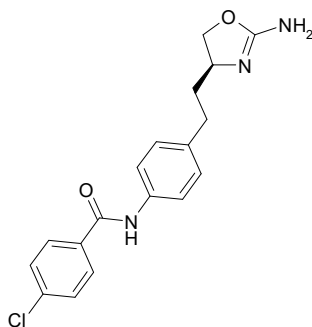
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3(a) a partir del (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (CAS 147959-19-1) en lugar del (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 344 ([M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).

b) N-{4-[3-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-propil]-fenil}-4-cloro-benzamida

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9 a partir del (S)-4-[(E)-3-(4-yodo-fenil)-alil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 360,1 ([Cl<sup>37</sup>]<sub>2</sub>M+H]<sup>+</sup>), 358,2 ([Cl<sup>35</sup>]<sub>2</sub>M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 9

N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-cloro-benzamida



a) (S)-4-[(E)-2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4(a) a partir del (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 3(a)) en lugar del (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido amarillo. EM (ISP): 457,2([{Cl<sup>37</sup>}M-H]<sup>-</sup>), 455,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M-H]<sup>-</sup>).

b) (S)-4-[2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

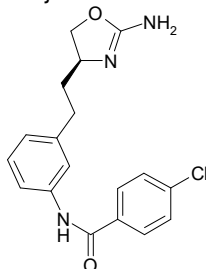
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3(c) a partir del (S)-4-[(E)-2-[4-(4-cloro-benzoil-amino)-fenil]-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (S)-4-[(E)-2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil]-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 478,3 ([{Cl<sup>37</sup>}M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 476,3 ([{Cl<sup>35</sup>}M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 405,4 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 403,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>).

c) N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-cloro-benzamida

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(g)-1(h) a partir del (S)-4-[2-[4-(4-cloro-benzoil-amino)-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 346,1 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 344,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 10

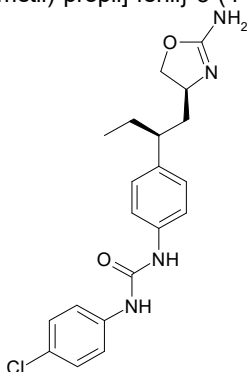
N-{3-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-cloro-benzamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3(a) y el ejemplo 9 a partir del (3-yodo-bencil)-fosfonato de dietilo (CAS 261966-88-5) en lugar del (4-yodo-bencil)-fosfonato de dietilo. Aceite amarillo. EM (ISP): 346,1 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 344,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 11

30 1-{4-[(S)-1-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-propil]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea



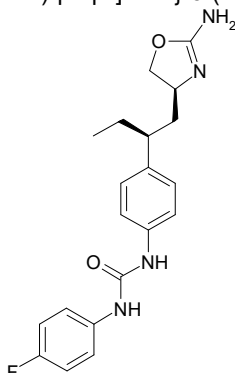
a) (S)-4-[(S)-1-((S)-2-(4-nitro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

5 Al ácido nítrico agitado (9,5 ml, concentrado del 65%) se le añade a temperatura ambiente la (S)-4-((S)-2-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (1,5 g, CAS 1043495-96-0) y se calienta la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se basifica con la adición cuidadosa de una solución acuosa de hidróxido sódico al 30%. Se diluye la mezcla resultante con acetato de etilo/THF (1:1) y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose la (S)-4-[(S)-2-(4-nitro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (1,89 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): 264,2 ( $[M+H]^+$ ).

10 b) 1-{4-[(S)-1-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-propil]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 14(b)-(c) a partir de la (S)-4-[(S)-2-(4-nitro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en lugar del (S)-2,2-dimetil-4-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el isocianato de 4-clorofenilo (CAS 104-12-1) en lugar del isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco. EM (ISP): 389,1 ( $[Cl^{37}]M+H^+$ ), 387,2 ( $[Cl^{35}]M+H^+$ ).

15 Ejemplo 12

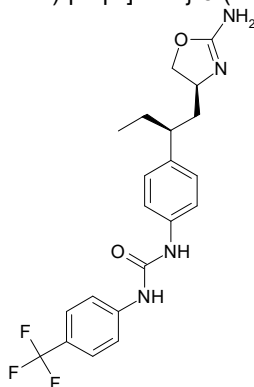
1-{4-[(S)-1-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-propil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-urea



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando el isocianato de 4-fluorfenilo (CAS 1195-45-5) en lugar del isocianato de 4-clorofenilo. Sólido blanco. EM (ISP): 371,1 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 13

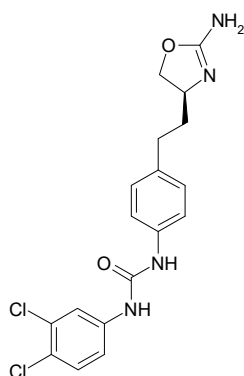
1-{4-[(S)-1-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-propil]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando el isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (CAS 1548-13-6) en lugar del isocianato de 4-clorofenilo. Sólido blanco. EM (ISP): 421,1 ( $[M+H]^+$ ).

30 Ejemplo 14

1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea



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

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3(a) a partir del (4-nitro-bencil)-fosfonato de dietilo (CAS 2609-49-6) en lugar del (4-yodo-bencil)-fosfonato de dietilo. Aceite amarillo. EM (EI): 333 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 292 ([M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 277 ([M-CH<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 57 ([C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>).

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

A una suspensión agitada del (S)-2,2-dimetil-4-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,08 g) en metanol (140 ml) se le añaden el formiato amónico (5,66 g) y el paladio sobre carbón (0,51 g, al 10% en peso) y se calienta la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,58 g, 82%) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): 321,4([M+H]<sup>+</sup>).

c) (S)-4-(2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-ureido]-fenil}-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

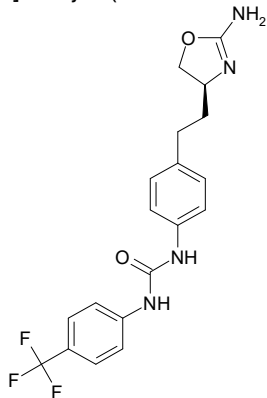
A una suspensión agitada del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (180 mg) en diclorometano (3 ml) se le añaden sucesivamente la N,N-diisopropiletilamina (0,19 ml) y el isocianato de 3,4-diclorofenilo (137 mg, CAS 102-36-3) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (S)-4-(2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-ureido]-fenil}-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (267 mg, 93%) en forma de sólido amorfo incoloro. EM (ISP): 529,4 ([{Cl<sup>37</sup>}M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 527,4 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 525,4 ([{Cl<sup>35</sup>}M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 512,2 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 510,2 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 508,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 456,2 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 454,2 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 452,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>).

d) 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(g)-1(h) a partir del (S)-4-(2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-ureido]-fenil}-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 397,1 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 395,0 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 393,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 15

1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea

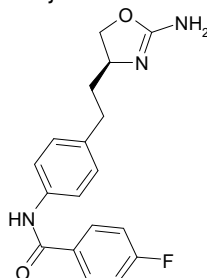


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 14(c)-(d) a partir del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (CAS 1548-13-6) en lugar del isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco. EM (ISP): 393,2 ([M+H]<sup>+</sup>).



Ejemplo 16

N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-fluor-benzamida

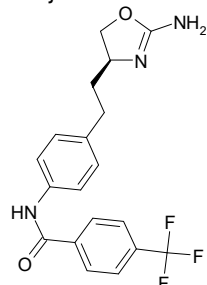


- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9 a partir del (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la 4-fluorbenzamida en lugar de la 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ISP): 328,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 17

10

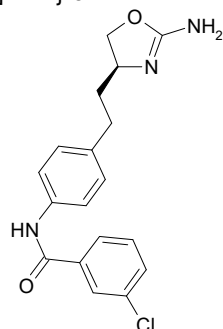
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-trifluorometil-benzamida



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9 a partir del (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la 4-(trifluorometil)benzamida en lugar de la 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ISP): 378,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 18

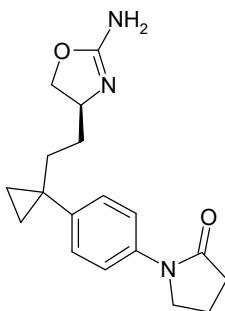
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-cloro-benzamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9 a partir del (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la 3-clorobenzamida en lugar de la 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ISP): 346,1 ([<sup>37</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>, 344,2 ([<sup>35</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 19

1-(4-{1-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-ciclopropil}-fenil)-pirrolidin-2-ona



a) (S)-4-((Z)-2-[1-(4-yodo-fenil)-ciclopropil]-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

5 A una solución agitada y enfriada (0°C) del 1-(4-yodo-fenil)-ciclopropanocarbaldéhidó (1,6 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añade en atmósfera de argón el (R)-4-(benzo-tiazol-2-sulfonilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,9 g) [CAS 1043499-96-2] y después una solución 1 M de LiHMDS en THF (11,8 ml). Después de 1 h a 0°C se retira el baño de enfriamiento y se continúa la agitación durante una noche. Se añaden a la mezcla una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrae con EtOAc. Se vuelve a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano → heptano/EtOAc 2:1), obteniéndose el (S)-4-((Z)-2-[1-(4-yodo-fenil)-ciclopropil]-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,0 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 470,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

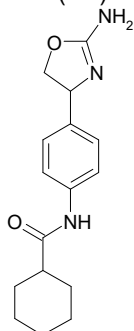
b) 1-(4-{1-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-ciclopropil}-fenil)-pirrolidin-2-ona

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9 a partir del (S)-4-((Z)-2-[1-(4-yodo-fenil)-ciclopropil]-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la pirrolidin-2-ona en lugar de la 4-clorobenzamida. Espuma blanca. EM (ISP): 314,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 20

20

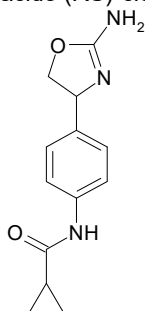
[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-amida del ácido (RS)-ciclohexanocarboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la ciclohexanocarboxamida en lugar de la 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ISP): 288,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 21

[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-amida del ácido (RS)-ciclopropanocarboxílico

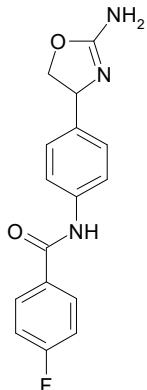


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la cicopropanocarboxamida en lugar de la 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ISP): 246,3 ( $[M+H]^+$ ).

5 Ejemplo 22

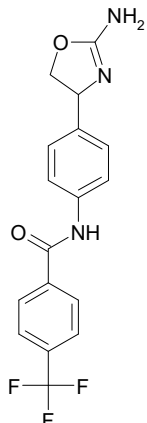
(RS)-N-[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-4-fluor-benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la 4-fluorbenzamida en lugar de la 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ISP): 300,4 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 23

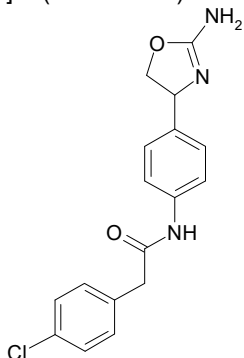
15 (RS)-N-[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la 4-(trifluorometil)benzamida en lugar de la 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ISP): 350,2 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 24

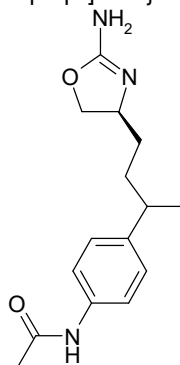
(RS)-N-[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la 2-(4-cloro-fenil)-acetamida en lugar de la 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ISP): 332,2 ( $\{[Cl^{37}]M+H\}^+$ ), 330,2 ( $\{[Cl^{35}]M+H\}^+$ ).

#### 5 Ejemplo 25

N-{4-[3-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-1-metil-propil]-fenil}-acetamida



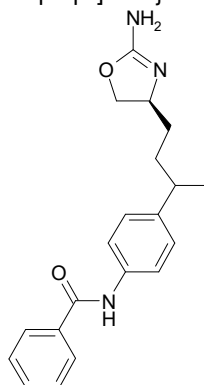
10 a) (S)-4-[3-(4-amino-fenil)-butil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo  
Se obtiene el (S)-4-[3-(4-amino-fenil)-butil]-2,2-di-metil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo de modo similar al ejemplo 14 (a, b) a partir del [1-(4-nitro-fenil)-etil]-fosfonato de dietilo en lugar del (4-nitro-bencil)-fosfonato de dietilo y el (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (CAS 147959-19-1) en lugar del (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Aceite incoloro. EM (ISP): 249,4 (M-BOC+H)<sup>+</sup>.

15 b) N-{4-[3-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-1-metil-propil]-fenil}-acetamida  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 31 a partir del (S)-4-[3-(4-amino-fenil)-butil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el cloruro de acetilo en lugar del cloruro de 6-cloronicotinilo. Aceite incoloro. EM (ISP): 276,4 (M+H)<sup>+</sup>.

20

#### Ejemplo 26

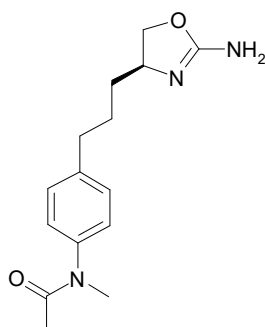
N-{4-[3-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-1-metil-propil]-fenil}-benzamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 25 empleando el cloruro de benzoílo en lugar del cloruro de acetilo en el paso b). Aceite incoloro. EM (ISP): 338,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 27

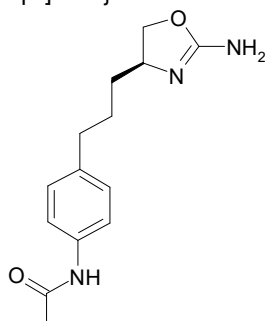
30 N-{4-[3-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-propil]-fenil}-N-metil-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9 empleando la N-metil-acetamida en lugar de la 4-clorobenzamida. Sólido pegajoso blanco. EM (ISP): 276,4 ( $[M+H]^+$ ).

5 Ejemplo 28

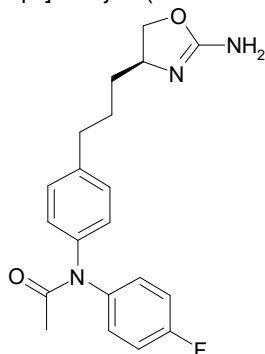
N-{4-[3-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-propil]-fenil}-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9 empleando la acetamida en lugar de la 4-clorobenzamida. Aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): 262,2 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 29

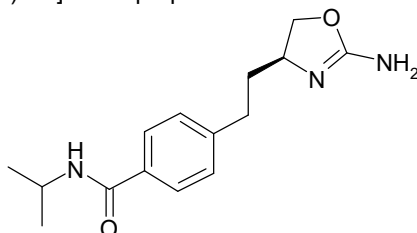
N-{4-[3-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-propil]-fenil}-N-(4-fluor-fenil)-acetamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9 empleando la N-metil-acetamida en lugar de la 4-clorobenzamida. Goma amarilla. EM (ISP): 356,4 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 30

20 4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-N-iso-propil-benzamida

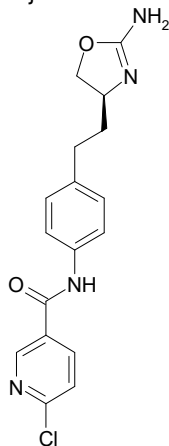


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 48 empleando la isopropilamina en lugar de la 4-cloroanilina en el paso b). Goma ligeramente marrón. EM (ISP): 276,2 ( $[M+H]^+$ ).

### Ejemplo 31

5

N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-cloro-nicotinamida



a) (S)-4-(2-{4-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

10 A una suspensión agitada del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (150 mg, ejemplo 14 (b)) en THF (4 ml) se le añaden sucesivamente la trietilamina (0,13 ml) y el cloruro de 6-cloro-nicotinilo (107 mg, CAS 58757-38-3) y se calienta la mezcla a 50°C durante 4 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna ( $SiO_2$ ; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (S)-4-(2-{4-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (177 mg, 82%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 484,3 ( $[^{37}Cl]M+Na^+$ ), 482,3 ( $[^{35}Cl]M+Na^+$ ), 462,4 ( $[^{37}Cl]M+H^+$ ), 460,5 ( $[^{35}Cl]M+H^+$ ), 406,4 ( $[^{37}Cl]M+H-C_4H_8^+$ ), 404,3( $[^{35}Cl]M+H-C_4H_8^+$ ).

15

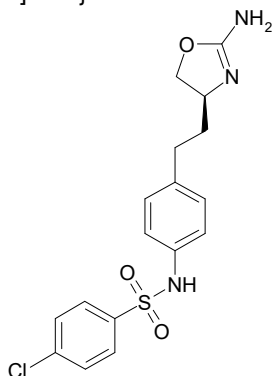
b) N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-cloro-nicotinamida

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(g)-1(h) a partir del (S)-4-(2-{4-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 347,1 ( $[^{37}Cl]M+H^+$ ), 345,2 ( $[^{35}Cl]M+H^+$ ).

20

### Ejemplo 32

25 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-cloro-bencenosulfonamida

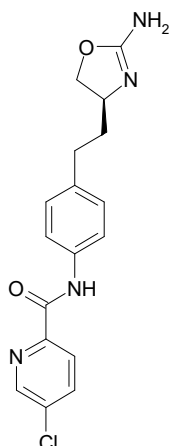


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 31 a partir del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (CAS 98-60-2) en lugar del cloruro de 6-cloronicotinilo. Sólido blanco. EM (ISP): 382,2 ( $[^{37}Cl]M+H^+$ ), 380,3 ( $[^{35}Cl]M+H^+$ ).

30

### Ejemplo 33

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico



a) (S)-4-(2-(4-[(5-cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil)-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

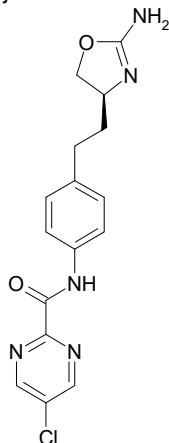
A una suspensión agitada del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (150 mg, ejemplo 14 (b)) en THF (4 ml) se le añaden sucesivamente la N-metilmorfolina (0,21 ml), el TBTU (301 mg) y el ácido 5-cloro-2-piridinacarboxílico (111 mg, CAS 86873-60-1) y se calienta la mezcla a 50°C durante 18 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (S)-4-(2-(4-[(5-cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil)-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (197 mg, 91%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 484,3 ([{Cl<sup>37</sup>}M+Na]<sup>+</sup>), 482,3 ([{Cl<sup>35</sup>}M+Na]<sup>+</sup>), 462,4 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 460,5 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 406,4 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 404,3([{Cl<sup>35</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>).

b) {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(g)-1(h) a partir del (S)-4-(2-(4-[(5-cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil)-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 347,1 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 345,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 34

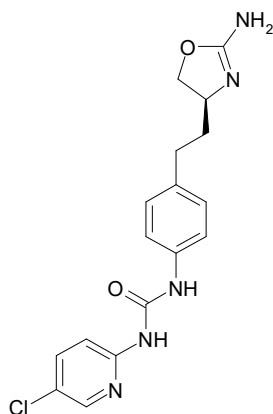
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 33 a partir del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el ácido 5-cloro-2-pirimidinacarboxílico (CAS 38275-61-5) en lugar del ácido 5-cloro-2-piridinacarboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 348,2 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 346,1 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 35

1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(5-cloro-piridin-2-il)-urea



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

A una suspensión agitada del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (600 mg, ejemplo 14 (b)) en diclorometano (10 ml) se le añaden sucesivamente la trietilamina (0,52 ml) y el trifosgeno (206 mg) y se calienta la mezcla a 50°C durante 18 h. Se concentra la mezcla con vacío y al residuo se le añade éter de dietilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min se recogen los cristales resultantes por filtración. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (S)-4-[2-(4-isocianato-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (610 mg, 94%) en forma de aceite amarillo que se emplea inmediatamente en el paso siguiente sin más purificación.

b) (S)-4-(2-{4-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-ureido]-fenil}-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

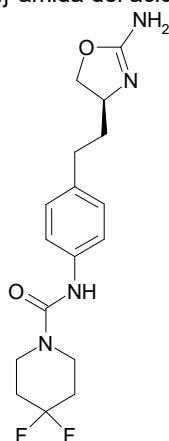
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 14(c) empleando el (S)-4-[2-(4-isocianato-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del isocianato de 3,4-diclorofenilo y la 2-amino-5-cloropiridina (CAS 1072-98-6) en lugar del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido amarillo. EM (ISP): 499,3 ( $[[\text{Cl}^{37}]M+\text{Na}]^+$ ), 497,3 ( $[[\text{Cl}^{35}]M+\text{Na}]^+$ ), 477,3 ( $[[\text{Cl}^{37}]M+\text{H}]^+$ ), 475,3 ( $[[\text{Cl}^{35}]M+\text{H}]^+$ ), 421,1 ( $[[\text{Cl}^{37}]M+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ), 419,3 ( $[[\text{Cl}^{35}]M+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ).

c) 1-[4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-il)-urea

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(g)-1(h) a partir del (S)-4-(2-{4-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-ureido]-fenil}-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 362,1 ( $[[\text{Cl}^{37}]M+\text{H}]^+$ ), 360,2 ( $[[\text{Cl}^{35}]M+\text{H}]^+$ ).

#### Ejemplo 36

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4,4-difluor-piperidina-1-carboxílico

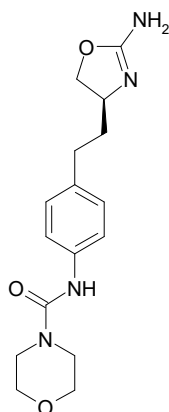


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35(b)-(c) a partir del (S)-4-[2-(4-isocianato-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el clorhidrato de la 4,4-difluor-piperidina (CAS 144230-52-4) en lugar de la 2-amino-5-cloropiridina. Sólido blanco. EM (ISP): 353,4 ( $[[M+\text{H}]^+]$ ).

#### Ejemplo 37

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido morfolina-4-carboxílico



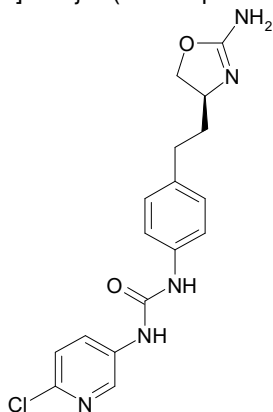


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35(b)-(c) a partir del (S)-4-[2-(4-isocianato-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la morfolina en lugar de la 2-amino-5-cloropiridina. Sólido blanco. EM (ISP): 319,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5

#### Ejemplo 38

1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea

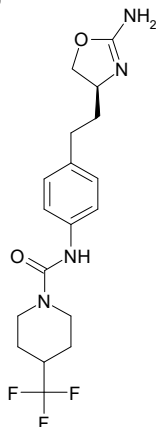


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35(b)-(c) a partir del (S)-4-[2-(4-isocianato-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la 5-amino-2-cloropiridina (CAS 5350-93-6) en lugar de la 2-amino-5-cloropiridina. Sólido blanco. EM (ISP): 362,1 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 360,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 39

15

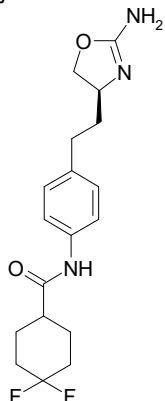
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4-trifluorometil-piperidina-1-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35(b)-(c) a partir del (S)-4-[2-(4-isocianato-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el clorhidrato de la 4-(trifluorometil)piperidina (CAS 155849-49-3) en lugar de la 2-amino-5-cloropiridina. Sólido blanco. EM (ISP): 385,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 40

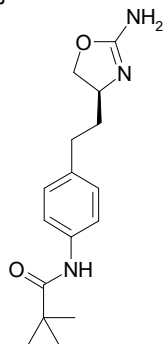
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4,4-difluorociclohexano-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 352,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 41

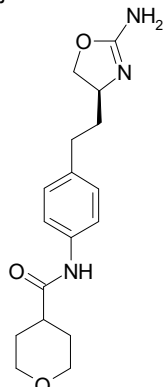
- 10 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 288,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

- 15 Ejemplo 42

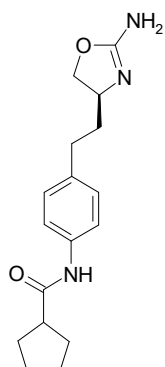
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido tetrahidropiran-4-il-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 318,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 43

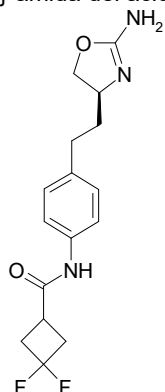
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido ciclopentanocarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 302,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 44

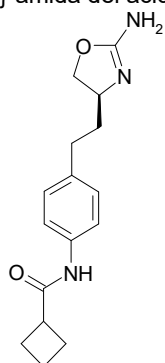
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 3,3-difluor-ciclobutanocarboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 3,3-difluorciclobutanocarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 324,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 45

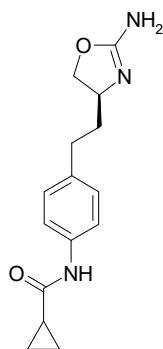
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido ciclobutanocarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 288,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 46

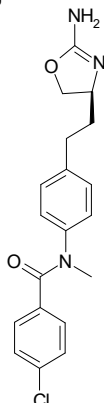
20 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido ciclopropanocarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 274,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

### 5 Ejemplo 47

N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-cloro-N-metil-benzamida



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

- 10 Se somete a destilación azeotrópica el (S)-4-[2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (109 mg) con tolueno antes de su disolución en la dimetilformamida (2 ml) en atmósfera de argón y se enfría a 0°C. Se añade en porciones el NaH al 55% en aceite (12,2 mg) y se agita la mezcla resultante durante 30 minutos antes de la adición del yoduro de metilo (29,7 µl). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 hora, se le añade por goteo el NaHCO<sub>3</sub>, se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (S)-4-
- 15 (2-[4-[(4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil]-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (110 mg) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): 317,3 ([M-tBu+H]<sup>+</sup>).

b) N-[4-((S)-3-amino-4-hidroxi-butil)-fenil]-4-cloro-N-metil-benzamida

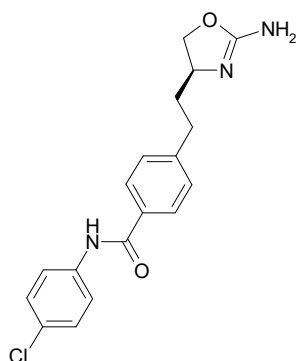
- 20 Se disuelve el (S)-4-(2-[4-[(4-cloro-benzoil)-metil-amino]-fenil]-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (110 mg) en acetonitrilo (1 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente antes de la adición del ácido trifluoroacético (140 µl). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le añade el acetato de etilo (4 ml) y se basifica la solución a pH 14 con la adición de hidróxido sódico acuoso 2 M. Se agita la mezcla durante 5 minutos, se extrae cuatro veces con acetato de etilo, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,
- 25 se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose la N-[4-((S)-3-amino-4-hidroxi-butil)-fenil]-4-cloro-N-metil-benzamida (95 mg) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP): 333,4 ([M+H]<sup>+</sup>).

c) N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-cloro-N-metil-benzamida

- 30 Se disuelve a temperatura ambiente la N-[4-((S)-3-amino-4-hidroxi-butil)-fenil]-4-cloro-N-metil-benzamida (95 mg) en metanol (3 ml) antes de la adición por goteo del acetato sódico (69,9 mg) y una solución de bromuro de cianógeno (39,1 mg) en metanol (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 36 horas, se añade amoníaco acuoso al 25% (214,5 µl) y se continúa la agitación durante una hora más. Se evapora el disolvente con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose la N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-cloro-N-metil-benzamida (10 mg) en forma de espuma ligeramente amarilla. Descripción: EM (ISP):
- 35 316,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

### Ejemplo 48

4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-N-(4-cloro-fenil)-benzamida



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

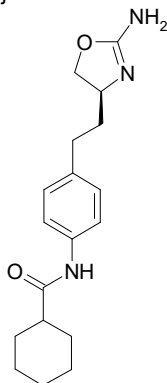
A una solución agitada y enfriada (0°C) del 4-formilbenzoato de metilo (2,0 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añade en atmósfera de argón el (R)-4-(benzotiazol-2-sulfonilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (6,0 g) [CAS 1043499-96-2] y después una solución 1 M de LiHMDS en THF (29,2 ml). Pasada 1 h a 0°C se retira el baño de enfriamiento y se continúa la agitación durante una noche. Se añaden a la mezcla una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrae con EtOAc. Se vuelve a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano → heptano/EtOAc = 2:1), obteniéndose 2,56 g de un aceite amarillo. Se disuelve este en metanol (10 ml), se le añade paladio sobre carbón (10%, 0,2 g) y se agita la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de hidrógeno empleando un balón. Se filtra el catalizador y se lava con metanol (10 ml). Se añade una solución de hidróxido de litio (0,9 g) en agua (15 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se neutraliza la mezcla con la adición cuidadosa de ácido clorhídrico acuoso 0,1 M y se extrae con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco. EM (ISP): 348,3 ([M-H]<sup>-</sup>).

b) 4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-N-(4-cloro-fenil)-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84 a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en el paso c). Sólido blanco. EM (ISP): 344,1 ([Cl<sup>37</sup>]M+H)<sup>+</sup>, 346,2 ([Cl<sup>35</sup>]M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49

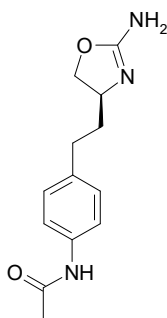
25 4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido ciclohexanocarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma ligeramente amarilla. EM (ISP): 316,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### 30 Ejemplo 50

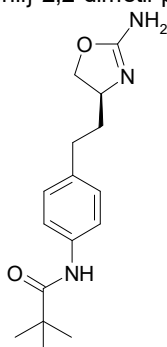
N-[4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil]-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido acético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 248,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 51

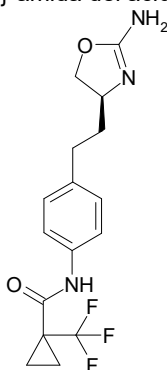
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2,2-dimetil-propionamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido pivalico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 290,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 52

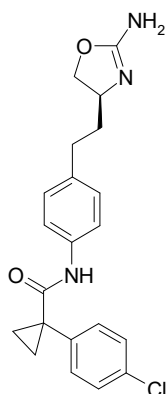
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropano-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropano-1-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 342,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 53

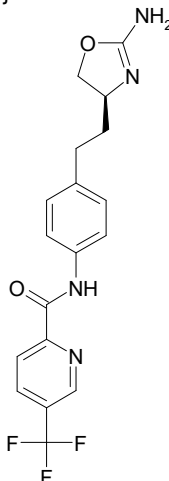
20 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropano carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 384,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 54

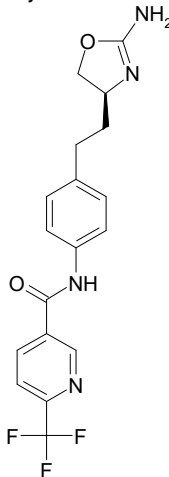
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 33 a partir del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (CAS 80194-69-0) en lugar del ácido 5-cloro-2-piridinacarboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 379,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 55

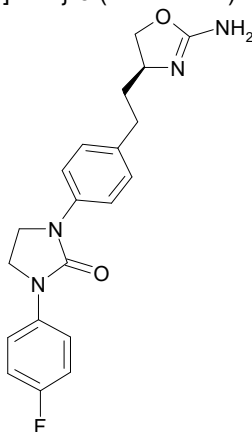
15 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-trifluorometil-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 33 a partir del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el ácido 6-trifluorometil-nicotínico (CAS 231291-22-8) en lugar del ácido 5-cloro-2-piridinacarboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 379,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### 5 Ejemplo 56

1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-imidazolidin-2-ona



10 a) (S)-4-((E)-2-[4-[3-(4-fluor-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-fenil]-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de argón se calienta por irradiación de microondas en un tubo sellado a 180°C durante 40 min una suspensión agitada del (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (250 mg, ejemplo 3(a)), la 1-(4-fluorfenil)imidazol-2-ona (320 mg, CAS 53159-75-4), el carbonato de cesio (418 mg), el trans-1,2-diaminociclohexano (0,14 ml), la dibencilidenoacetona (54 mg) y un complejo de benceno-triflato de cobre (I) (58 mg) en dioxano (3 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se purifica por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (S)-4-((E)-2-[4-[3-(4-fluor-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-fenil]-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (187 mg, 67%) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 504,2 ([M+Na]<sup>+</sup>), 426,2 ([M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>).

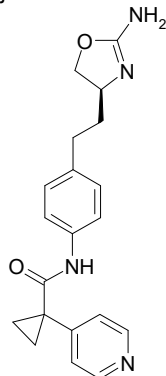
20 b) 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-imidazolidin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9(c)-(d) a partir del (S)-4-((E)-2-[4-[3-(4-fluor-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-fenil]-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (S)-4-((E)-2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 369,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

25

#### Ejemplo 57

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1-piridin-4-il-ciclopropanocarboxílico

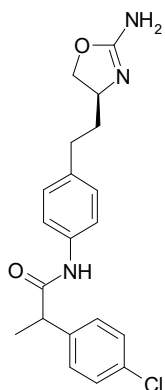


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 1-(piridin-4-il)-ciclopropanocarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 349,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 58

35 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-propionamida

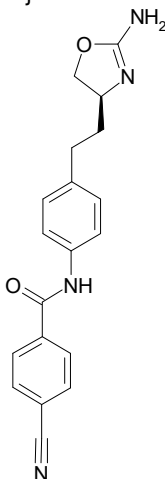




Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-cloro- $\alpha$ -metil-bencenoacético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Espuma incolora. EM (ISP): 372,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 59

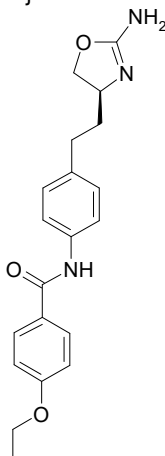
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-ciano-benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-cianobenzoico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 335,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 60

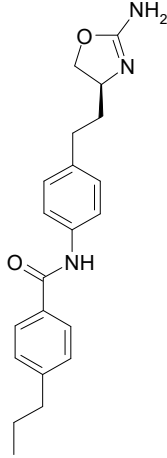
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-etoxi-benzamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-etoxibenzoico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 354,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 61

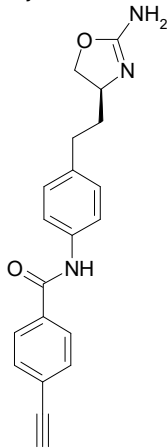
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-propil-benzamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-n-propilbenzoico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 352,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 62

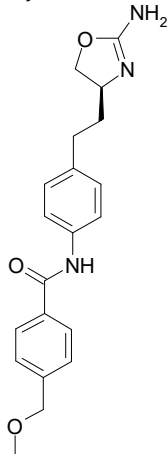
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-etinil-benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-etinilbenzoico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 334,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 63

15 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-metoximetil-benzamida

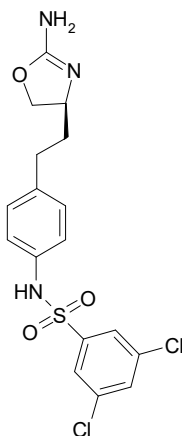


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-metoximetil-benzoico (CAS 67003-50-3) y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 354,4 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 64

5

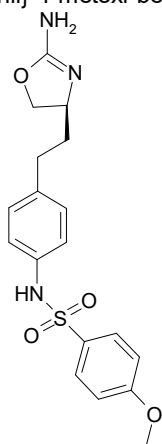
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3,5-dicloro-bencenosulfonamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 77 a partir del cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo y el (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido ceroso incoloro. EM (ISP): 414,2 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 65

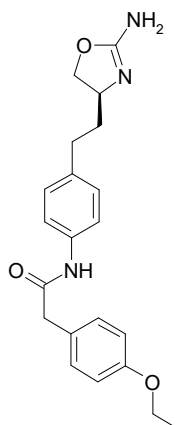
15 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-metoxi-bencenosulfonamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 77 a partir del cloruro de 4-metoxi-benceno-sulfonilo y el (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido ceroso incoloro. EM (ISP): 376,3 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 66

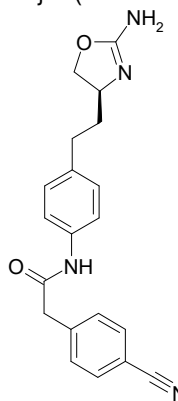
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-etoxi-fenil)-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-etoxifenilacético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 368,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 67

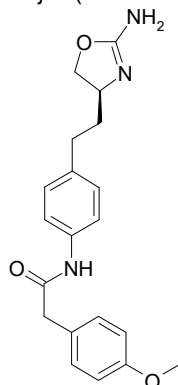
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-ciano-fenil)-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-cianofenilacético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 349,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 68

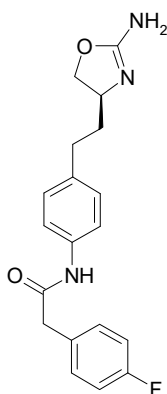
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-metoxifenilacético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 354,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 69

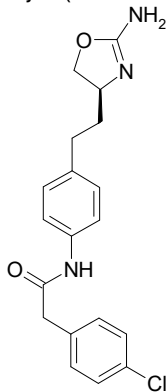
20 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-fluor-fenil)-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-fluorfenilacético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 342,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 70

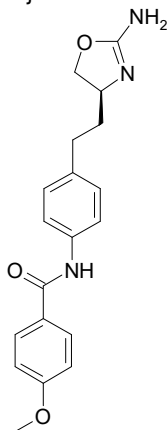
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-cloro-bencenoacético (CAS 1878-66-6) y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 358,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 71

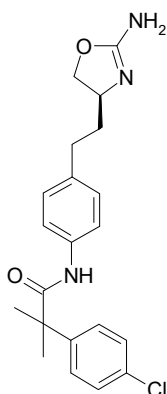
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-metoxi-benzamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido p-anísico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 340,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 72

20 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-isobutiramida

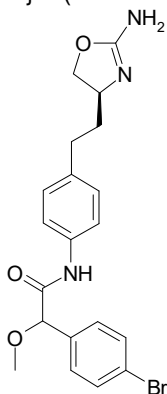


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-cloro- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil-benceno-acético (CAS 57225-90-8) y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma blanca. EM (ISP): 386,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

5

#### Ejemplo 73

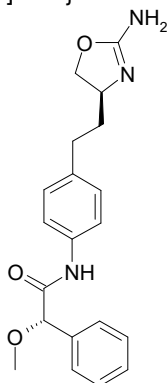
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-bromo-fenil)-2-metoxi-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido (4-bromo-fenil)-metoxi-acético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 434,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 74

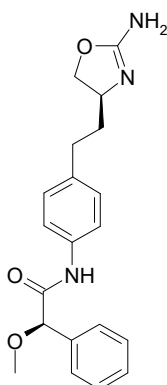
15 (S)-N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-metoxi-2-fenil-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido (S)-(+)- $\alpha$ -metoxifenilacético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Aceite incoloro. EM (ISP): 354,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 75

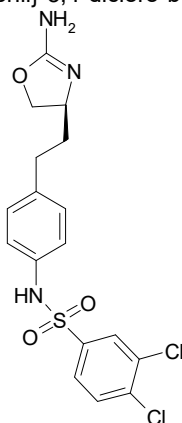
(R)-N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-metoxi-2-fenil-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido (R)-(-) $\alpha$ -metoxifenilacético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): 354,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 76

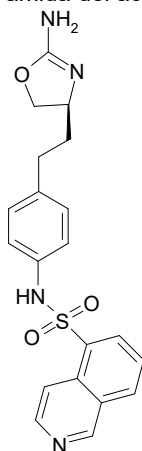
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3,4-dicloro-bencenosulfonamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 77 a partir del cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo y el (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 414,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 77

15 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido isoquinolina-5-sulfónico



a) (S)-4-[2-[4-(isoquinolina-5-sulfonilamino)-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

20 Se disuelve a temperatura ambiente el (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (150 mg) en tetrahidrofurano antes del tratamiento con la trietilamina (129,8  $\mu$ l) y el cloruro de isoquinolina-5-sulfonilo (141,4 mg), se calienta la mezcla reaccionante a 50°C y se agita durante 6 horas. Una vez evaporado el disolvente con vacío se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (SiO<sub>2</sub>; hexano/EtOAc = 3:1), obteniéndose el

compuesto epigrafiado (S)-4-{2-[4-(isoquinolina-5-sulfonil-amino)-fenil]-etil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (155 mg) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 512,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

b) [4-((S)-3-amino-4-hidroxi-butil)-fenil]-amida del ácido isoquinolina-5-sulfónico

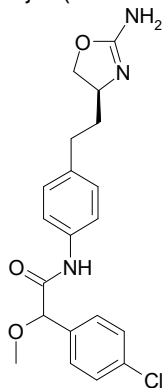
- 5 Se disuelve el (S)-4-{2-[4-(isoquinolina-5-sulfonil-amino)-fenil]-etil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (155 mg) en acetonitrilo (1,5 ml) y agua (3 ml) antes de la adición a temperatura ambiente del ácido trifluoroacético (68,6 µl). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C, se agita durante 5 horas, se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Se añade acetato de etilo (4 ml), se basicifica la solución con la adición de una solución  
10 acuosa 1 N de hidróxido sódico hasta pH 14 y después se agita durante 15 minutos. Se separan las dos fases, se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la [4-((S)-3-amino-4-hidroxi-butil)-fenil]-amida del ácido isoquinolina-5-sulfónico (109 mg) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): 372,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

c) {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido isoquinolina-5-sulfónico

- 15 Se disuelve a temperatura ambiente la [4-((S)-3-amino-4-hidroxi-butil)-fenil]-amida del ácido isoquinolina-5-sulfónico (109 mg) en metanol (3 ml) antes de la adición por goteo de acetato sódico (72,2 mg) y una solución de bromuro de cianógeno (40,4 mg) en metanol (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 36 horas, se añade amoníaco acuoso del 25% (55 µl) y se continúa la agitación durante una hora más. Se evapora el  
20 disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía Isco (columna: Silicycle Si-Amine, AcOEt), obteniéndose la {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido isoquinolina-5-sulfónico (7,8 mg) en forma de sólido amarillo. Descripción: EM (ISP): 397,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 78

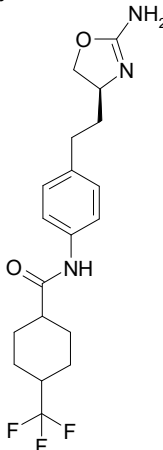
- 25 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-2-metoxi-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido (4-cloro-fenil)-metoxi-acético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 388,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### 30 Ejemplo 79

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico

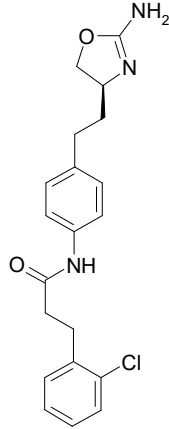


- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-(trifluorometil)-ciclohexano-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 384,3 ([M+H]<sup>+</sup>).



Ejemplo 80

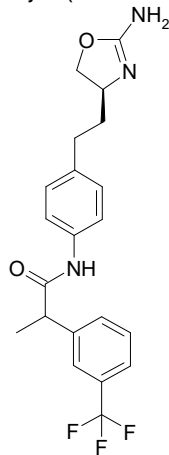
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(2-cloro-fenil)-propionamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 3-(2-clorofenil)propiónico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 372,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 81

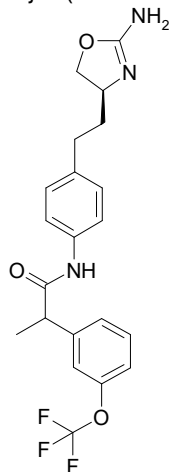
10 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 406,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 82

N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-propionamida



## a) ácido 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-propiónico

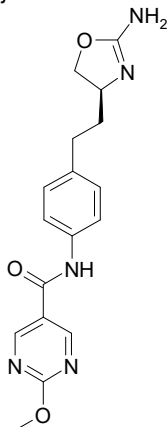
Se enfría a 0°C una solución de la diisopropilamina (3,1 ml) en tetrahidrofurano (30 ml) antes de la adición por goteo del nBuLi 1,6 M en hexano (13,5 ml), se agita durante 15 minutos y se enfría a -70°C. Se disuelve el ácido 3-(trifluorometoxi)-fenilacético (2 g) en tetrahidrofurano (20 ml), se añade por goteo a la mezcla reaccionante, que se deja calentar a 0°C, se agita durante 30 minutos y se vuelve a enfriar a -70°C. Se añade lentamente el yoduro de metilo (0,9 ml) y se agita la solución a -70°C durante 1,5 horas más. Se le añade agua, se lava la solución con éter de dietilo, se acidifica la fase acuosa con la adición de HCl acuoso del 25%, se extrae dos veces con éter de dietilo, se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (SiO<sub>2</sub>; hexano/EtOAc = 3:1), obteniéndose el ácido 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-propiónico (1,5 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): 232,9 ([M-H]<sup>+</sup>).

## b) N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-propiónico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma incolora. EM (ISP): 422,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 83

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico



## a) (E)-(S)-2-amino-4-(4-nitro-fenil)-but-3-en-1-ol

A una solución agitada del ácido trifluoracético (4,9 ml) en agua (24 ml) se le añade el (S)-2,2-dimetil-4-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 14(a)) (5,0 g) en acetonitrilo (4,0 ml). Después de agitar a 80°C durante 4 horas, se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se basicifica la solución a pH>11 mediante la adición por goteo de una solución 1 N de hidróxido sódico. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran con vacío, obteniéndose el (E)-(S)-2-amino-4-(4-nitro-fenil)-but-3-en-1-ol en forma de aceite marrón (2,5 g). RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,23-8,11 (m, 2H), 8,54-8,47 (m, 2H), 7,67 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,7 (dd, J = 16 y 8 Hz, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,58-3,42 (m, 1H).

## b) (S)-4-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

A una solución del (E)-(S)-2-amino-4-(4-nitro-fenil)-but-3-en-1-ol (2,5 g) en metanol (90 ml) se le añade por goteo a temperatura ambiente durante 15 minutos el acetato sódico (3,0 g) y después una solución de bromuro de cianógeno (1,65 g) en metanol (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 días, se le añade amoníaco acuoso del 25% (8,2 ml) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evapora el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía Isco (columna: Silicycle Si-Amine, AcOEt), obteniéndose la (S)-4-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-4,5-di-hidro-oxazol-2-ilamina (950 mg) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): 234,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

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

Se disuelve la (S)-4-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,95 g) en metanol (40 ml) antes de la adición de Pd al 10% sobre C (95 mg). Se hidrogena la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtra el catalizador y se lava con metanol. Se concentra el residuo con vacío y se purifica por cromatografía Isco (columna: Silicycle Si-Amine, AcOEt), obteniéndose la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (800 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 206,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

## d) {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico

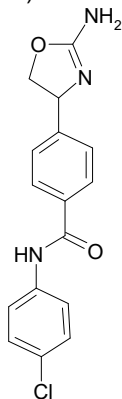
Se disuelve el ácido 2-cloro-pirimidina-5-carboxílico (23 mg) en metanol (1 ml), se enfría la solución a 0°C antes de la adición del cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (45 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 5 minutos antes de la adición por goteo de una solución de la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (30 mg) en metanol (1 ml). Se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora antes de tratarla con la adición de una solución 1 N de hidróxido sódico. Se extrae la mezcla reaccionante tres veces con

acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose la {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico (9 mg) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): 342,2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

5

#### Ejemplo 84

(RS)-4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-N-(4-cloro-fenil)-benzamida



10 a) (RS)-4-(4-ciano-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo  
En atmósfera de argón, en un tubo sellado se calienta por irradiación de microondas a  $160^\circ\text{C}$  durante 15 minutos una solución agitada del (RS)-4-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (200 mg, ejemplo 1(e)), el cianuro de cinc (66 mg) y el tetrakis(trifenil-fosfina)paladio (57 mg) en DMF (4 ml). Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se  
15 se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (RS)-4-(4-ciano-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (82 mg, 55%) en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 325,4 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 303,4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 247,3 ( $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ).

20 b) (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo  
A una solución agitada del (RS)-4-(4-ciano-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (80 mg) en etanol (2 ml) se le añade una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2 ml) y se calienta la mezcla a  $85^\circ\text{C}$  durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se acidifica por la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 M. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (81 mg, 95%) en forma de  
25 sólido blanco. EM (ISP): 320,2 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

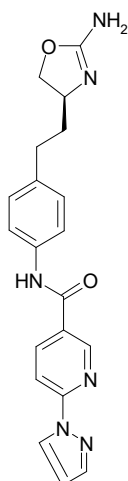
30 c) (RS)-4-[4-(4-cloro-fenilcarbamoil)-fenil]-2,2-di-metil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo  
A una suspensión agitada del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (80 mg) en THF (4 ml) se le añaden sucesivamente la N-metilmorfolina (0,11 ml), el TBTU (160 mg) y la 4-cloro-anilina (48 mg) y se calienta la mezcla a  $50^\circ\text{C}$  durante 18 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (RS)-4-[4-(4-cloro-fenilcarbamoil)-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (110 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 455,2 ( $[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 453,2 ( $[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 433,3 ( $[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 431,4 ( $[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 377,3 ( $[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ), 375,3 ( $[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ).

35 d) (RS)-4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-N-(4-cloro-fenil)-benzamida  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(g)-1(h) a partir del (RS)-4-[4-(4-cloro-fenil-carbamoil)-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 318,3 ( $[\text{Cl}^{37}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 316,2 ( $[\text{Cl}^{35}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

40

#### Ejemplo 85

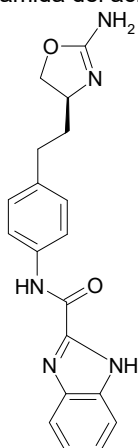
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-pirazol-1-il-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-(1H-pirazol-1il) nicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 377,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 86

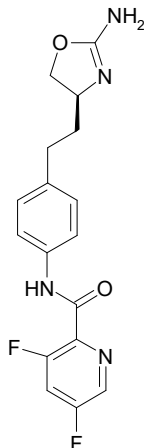
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1H-benzoimidazol-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 1H-bencimidazol-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco mate ES (ISP): 350,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 87

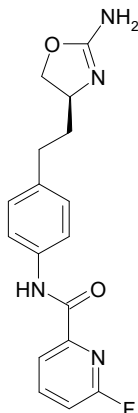
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 3,5-difluor-piridina-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 3,5-difluorpiridina-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 347,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 88

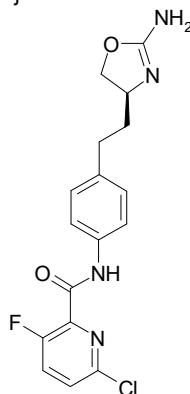
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-fluor-piridina-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-fluorpiridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 329,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 89

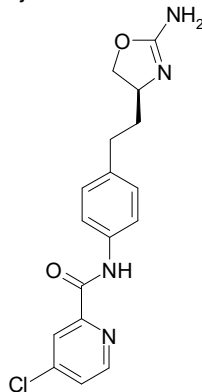
10 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-cloro-5-fluorpiridina-6-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 363,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 90

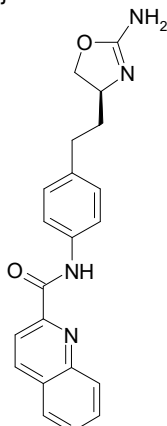
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-cloropicolínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 345,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 91

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil]-amida del ácido quinolina-2-carboxílico

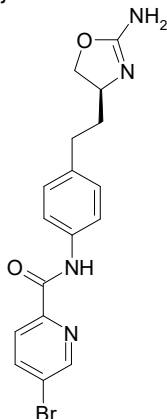


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido quináldico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 361,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

5

Ejemplo 92

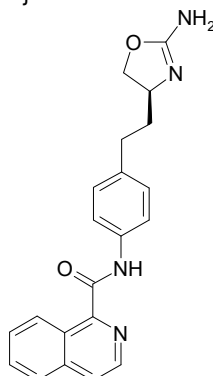
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 389,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 93

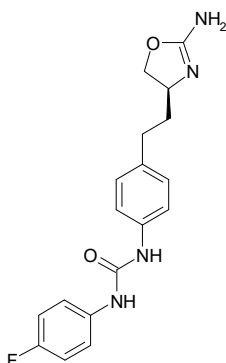
15 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil]-amida del ácido isoquinolina-1-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 1-isoquinolinacarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Espuma ligeramente amarilla: ES (ISP): 361,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 94

1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-urea

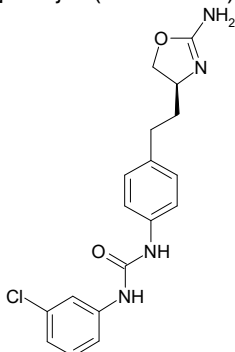


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35(b)-(c) a partir del (S)-4-[2-(4-isocianato-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la 4-fluoranilina en lugar de la 2-amino-5-cloropiridina. Sólido blanco. EM (ISP): 343,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

5

#### Ejemplo 95

1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(3-cloro-fenil)-urea

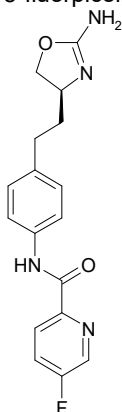


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35(b)-(c) a partir del (S)-4-[2-(4-isocianato-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la 3-cloroanilina en lugar de la 2-amino-5-cloropiridina. Sólido blanco. EM (ISP): 361,2 ([<sup>37</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>, 359,2 ([<sup>35</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 96

15

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-fluoropicolinamida

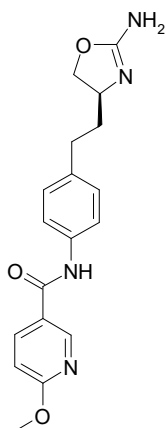


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-fluorpiridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 329,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

#### Ejemplo 97

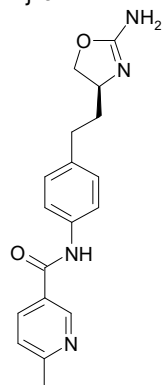
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-metoxinicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ( $[M+H]^+$ ).

5 Ejemplo 98

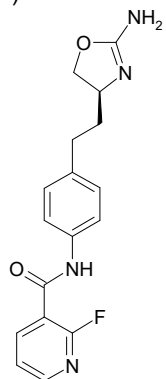
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-metil-nicotinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-metilnicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 325,3 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 99

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-fluornicotinamida



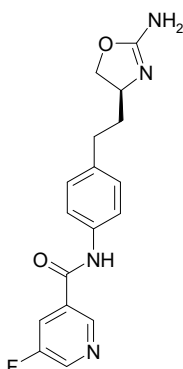
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-fluornicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 329,2 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 100

20

N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-5-fluor-nicotinamida

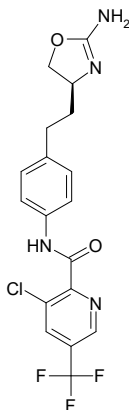




Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-fluor-3-piridinacarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 329,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 101

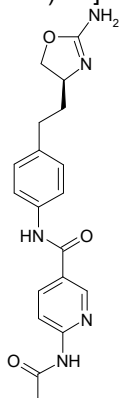
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-2-piridinacarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 413,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 102

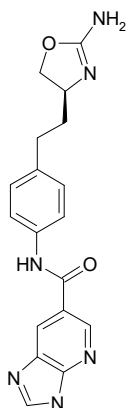
15 6-acetilamino-N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-acetamidonicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 368,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 103

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxílico

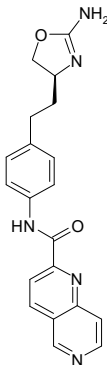


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 3H-imidazo[4,5b]piridina-6-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 345,1 ( $[M+H]^+$ ).

5

#### Ejemplo 104

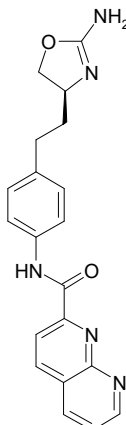
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido [1,6]naftiridina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido [1,6]naftiridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 362,2 ( $[M+H]^+$ ).

#### Ejemplo 105

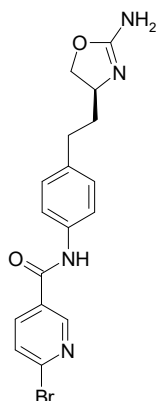
15 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido [1,8]naftiridina-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido [1,8]naftiridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 362,2 ( $[M+H]^+$ ).

#### 20 Ejemplo 106

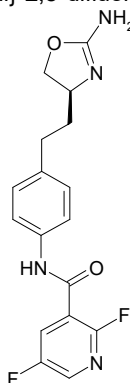
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-bromo-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-bromo-3-piridinacarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 389,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 107

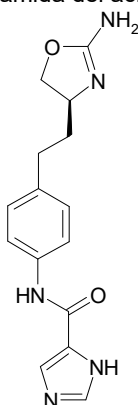
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2,5-difluor-nicotinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2,5-difluor-3-piridina-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 347,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 108

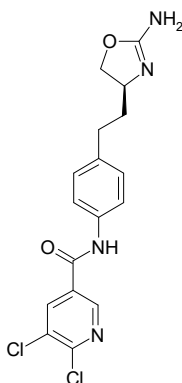
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1H-imidazol-4-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-imidazol-carboxílico monohidratado y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 345,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 109

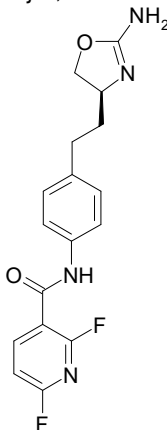
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-5,6-dicloro-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5,6-dicloronicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 379,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 110

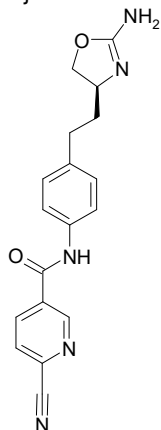
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2,6-difluor-nicotinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2,6-difluornicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 347,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 111

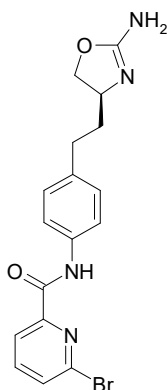
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-ciano-nicotinamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-cianonicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 336,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 112

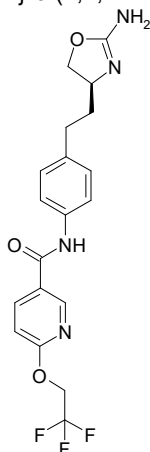
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-bromo-piridina-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-bromo-piridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 389,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 113

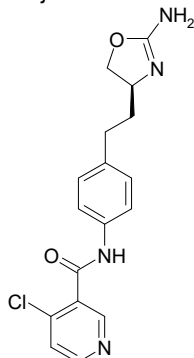
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-(2,2,2-trifluoretoxi)-nicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 409,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 114

N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-cloro-nicotinamida

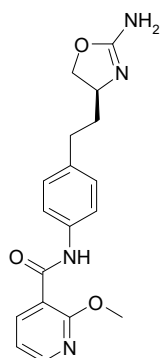


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-cloronicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 345,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 115

20

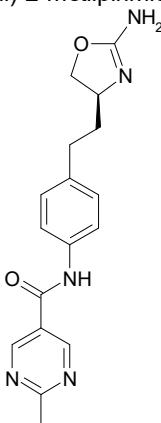
N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-metoxi-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-metoxinicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ( $[M+H]^+$ ).

5 Ejemplo 116

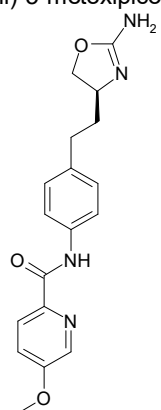
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-metilpirimidina-5-carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 326,2 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 117

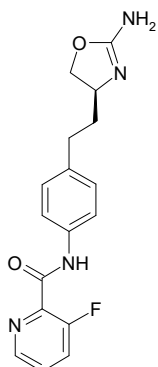
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-metoxipicolinamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 118

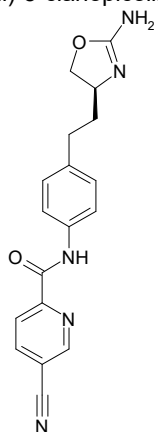
20 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-3-fluoropicolinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-fluorpiridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 329,1 ( $[M+H]^+$ ).

5 Ejemplo 119

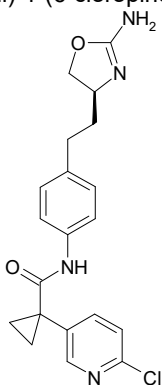
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-cianopicolinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-ciano-2-piridina carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 336,3 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 120

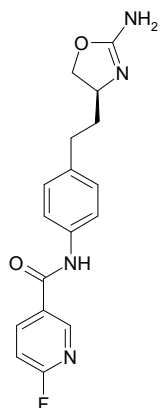
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (CAS 854267-90-6) y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 385,2 ( $[M+H]^+$ ).

20 Ejemplo 121

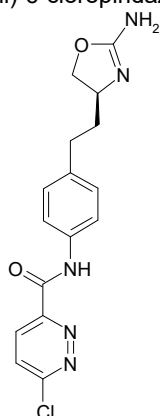
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-6-fluornicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-fluornicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 329,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### 5 Ejemplo 122

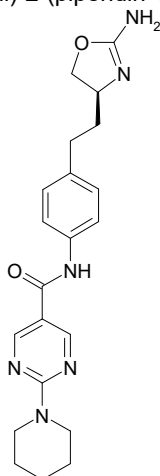
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-6-cloropiridazina-3-carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 346,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 123

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-(piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida



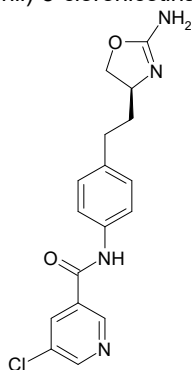
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-piperidin-1-il-pirimidina-5-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 395,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 124

20



(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidroxazol-4-il)etil)-fenil)-5-cloronicotinamida

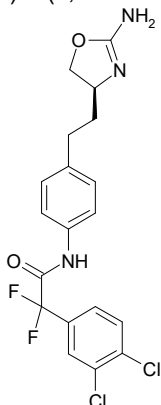


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-cloronicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 345,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5

Ejemplo 125

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidroxazol-4-il)etil)-fenil)-2-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoracetamida

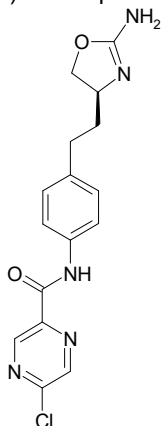


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 3,4-dicloro- $\square$ , $\square$ -difluor-bencenoacético (CAS 56072-00-5) y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP): 428,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

15

Ejemplo 126

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidroxazol-4-il)etil)-fenil)-5-cloropirazina-2-carboxamida

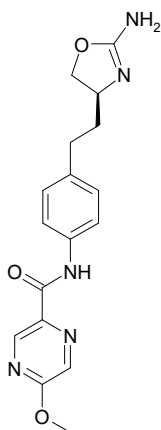


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 346,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

Ejemplo 127

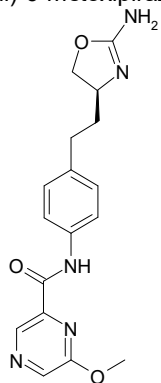
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidroxazol-4-il)etil)-fenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 342,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### 5 Ejemplo 128

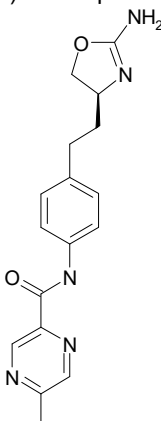
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-6-metoxipirazina-2-carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-metoxipirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 342,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 129

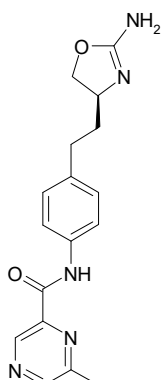
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 362,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 130

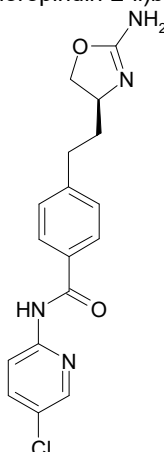
20 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-6-metilpirazina-2-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-metilpirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 326,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 131

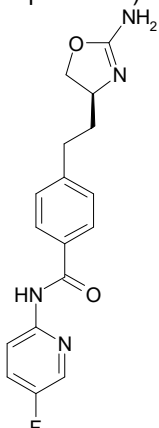
(S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84 a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (se describe este ácido en el ejemplo 48) en lugar del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y la 2-amino-5-cloro-piridina en lugar de la 4-cloroanilina en el paso c). Sólido blanco. EM (ISP): 345,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 132

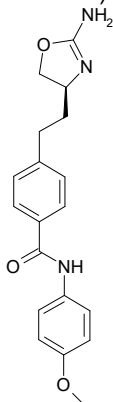
(S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(5-fluorpiridin-2-il)benzamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84 a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (se describe este ácido en el ejemplo 48) en lugar del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y la 2-amino-5-fluor-piridina en lugar de la 4-cloroanilina en el paso c). Sólido blanco. EM 329,1 (ISP): ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 133

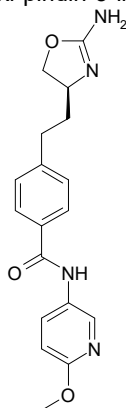
4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84 a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (se describe este ácido en el ejemplo 48) en lugar del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y la 2-amino-5-fluor-piridina en lugar de la 4-cloroanilina en el paso c). Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en  
10 forma de sólido blanco. EM (ISP): 340,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 134

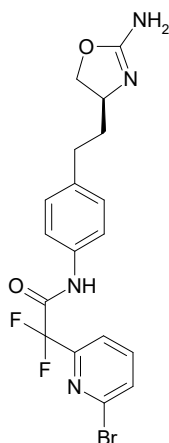
4-[2-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84 a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (se describe este ácido en el ejemplo 48) en lugar del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y la 5-amino-2-metoxi-piridina en lugar de la 4-cloroanilina en el paso c). Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en  
20 forma de goma rosa. EM (ISP): 341,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 135

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoracetamida

a) ácido 6-bromo- $\alpha,\alpha$ -difluor-2-piridinaacético

A una solución agitada del 2-piridinaacetato de 6-bromo- $\alpha,\alpha$ -difluor-etilo (CAS 503627-77-8) (200 g) en THF:agua = 1:1 (3 ml) se le añade el LiOH·H<sub>2</sub>O (45 mg) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentra la mezcla reaccionante, se recoge en acetato de etilo y agua y se acidifica a pH 1 por adición de HCl 2N. Se extrae la mezcla reaccionante tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 6-bromo- $\alpha,\alpha$ -difluor-2-piridinaacético (175 mg). EM (ISP): ([M+H]<sup>+</sup>).

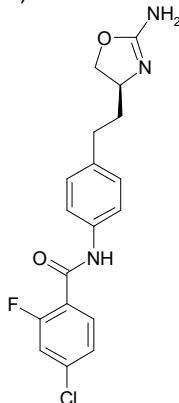
5

## 10 b) (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoracetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-bromo- $\alpha,\alpha$ -difluor-2-piridinaacético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 441,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 136

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-4-cloro-2-fluorbenzamida

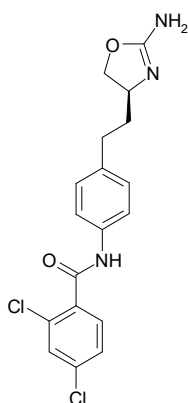


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-cloro-2-fluorbenzoico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 362,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

Ejemplo 137

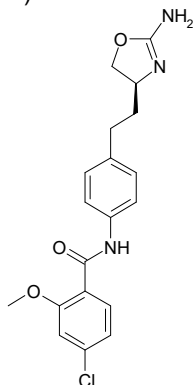
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2,4-diclorobenzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2,4-diclorobenzoico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 378,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### 5 Ejemplo 138

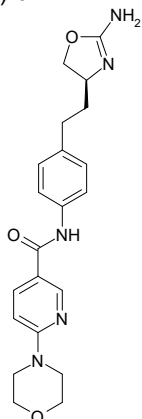
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-4-cloro-2-metoxibenzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-cloro-2-metoxibenzoico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 374,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 139

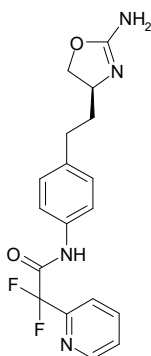
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-6-morfolinonicotinamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-morfolinonicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 396,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 140

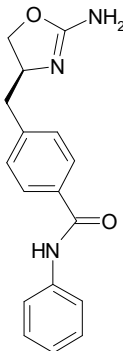
20 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2,2-difluor-2-piridin-2-il-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido  $\alpha,\alpha$ -difluor-2-piridinaacético y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 361,2 ( $[M+H]^+$ ).

#### 5 Ejemplo 141

4-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-N-fenil-benzamida



a) ácido 4-((S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propil)-benzoico

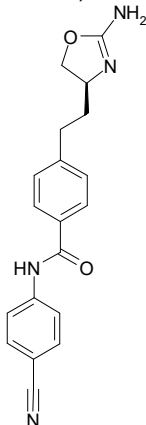
10 Se obtiene el ácido 4-((S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propil)-benzoico a partir del 4-((S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propil)-benzoato de etilo (CAS 885022-30-0) y el hidróxido de litio de modo similar al ejemplo 48, paso a) y se emplea directamente en el paso siguiente.

b) 4-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-N-fenil-benzamida

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84 a partir del ácido 4-((S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propil)-benzoico en lugar del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y la anilina en lugar de la 4-cloroanilina en el paso c). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 296,2 ( $[M+H]^+$ ).

#### 20 Ejemplo 142

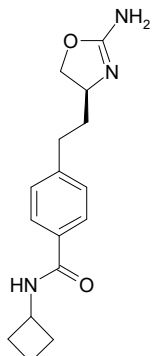
(S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(4-cianofenil)benzamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84 a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 48) en lugar del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y la 4-cianoanilina en lugar de la 4-cloroanilina en el paso c). Espuma incolora. EM (ISP): 353,3 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 143

(S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-ciclo-butilbenzamida

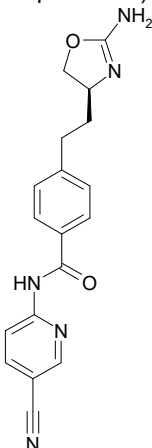


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84 a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 48) en lugar del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y el aminociclobutano en lugar de la 4-cloroanilina en el paso c). Sólido blanco. EM (ISP): 288,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

10

Ejemplo 144

(S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(5-cianopiridin-2-il)benzamida



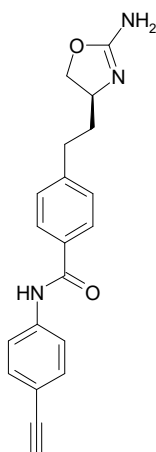
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84 a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 48) en lugar del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y la 2-amino-5-ciano-piridina en lugar de la 4-cloroanilina en el paso c). Sólido blanco. EM (ISP): 336,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

Ejemplo 145

(S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(4-etinilfenil)benzamida

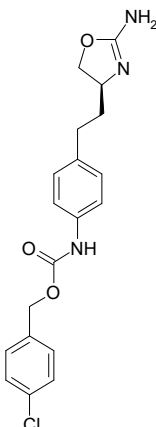




- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84 a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 48) en lugar del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y la 4-etinil-anilina en lugar de la 4-cloroanilina en el paso c). Sólido blanco. EM (ISP): 334,2 ( $[M+H]^+$ ).

#### Ejemplo 146

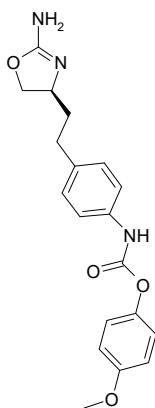
- 10 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 4-cloro-bencilo



- a) (S)-4-[2-[4-(4-cloro-benciloxicarbonilamino)-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo  
 15 En un tubo de presión a una suspensión agitada del (S)-4-[2-(4-isocianato-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (240 mg) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se le añaden sucesivamente la N,N-diisopropiletilamina (0,24 ml) y el alcohol 4-cloro-bencilico (148 mg). Se sella el tubo y se continúa la agitación calentando la mezcla reaccionante a 110°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano/ EtOAc), obteniéndose el (S)-4-[2-[4-(4-cloro-benciloxi-carbonilamino)-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (174 mg, 51%) en forma de sólido amorfo incoloro. EM (ISP): 508,2 ( $[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 506,2 ( $[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 491,2 ( $[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$ ), 489,2 ( $[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$ ), 435,2 ( $[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8^+$ ), 433,2 ( $[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8^+$ ).
- b) {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 4-cloro-bencilo  
 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(g)-1(h) a partir del (S)-4-[2-[4-(4-cloro-bencil-oxicarbonilamino)-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 376,3 ( $[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$ ), 374,2 ( $[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Ejemplo 147

- 30 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 4-metoxi-fenilo

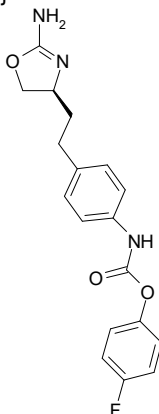


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 146 a partir del 4-metoxifenol en lugar del alcohol 4-cloro-bencílico. Sólido blanco. EM (ISP): 356,1 ( $[M+H]^+$ ).

5

Ejemplo 148

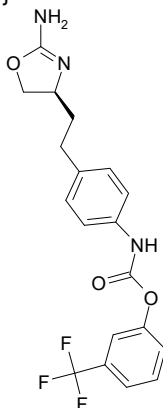
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 4-fluor-fenilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 146 a partir del 4-fluorfenol en lugar del alcohol 4-cloro-bencílico. Sólido blanco. EM (ISP): 344,1 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 149

15 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}- carbamato de 3-trifluorometil-fenilo

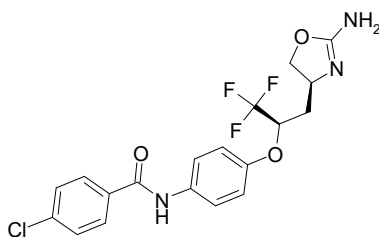


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 146 a partir del 3-trifluorometilfenol en lugar del alcohol 4-cloro-bencílico. Sólido blanco. EM (ISP): 394,1 ( $[M+H]^+$ ).

20

Ejemplo 150

N-{4-[(R)-1-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-2,2,2-trifluor-etoxi]-fenil}-4-cloro-benzamida



a) (S)-2,2-dimetil-4-((R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y (S)-2,2-dimetil-4-((S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

5 A una solución enfriada y agitada del (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (4,35 g, CAS 147959-19-1) y el (trifluormetil)trimetilsilano (2,7 ml) en THF (50 ml) a 0°C se le añade por goteo una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,8 ml, solución 1 M en THF). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 30 min más. Se diluye la mezcla con HCl acuoso 2 N (50 ml) y se continúa la agitación durante 30 min más. Se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (S)-2,2-dimetil-4-((S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite viscoso incoloro (1,6 g, 28%, primera fracción eluida) y el (S)-2,2-dimetil-4-((R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite viscoso incoloro (2,0 g, 36%, última fracción eluida).

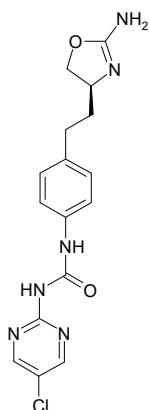
15 b) (S)-2,2-dimetil-4-[(R)-3,3,3-trifluor-2-(4-nitro-fenoxi)-propil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo  
A una solución enfriada y agitada del (S)-2,2-dimetil-4-((R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,99 g) y el 1-fluor-4-nitrobenceno (0,69 ml) en THF (20 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de la bis(trimetilsilil)amida potásica (7,7 ml, solución 1 M en THF). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 h más. Se diluye la mezcla con diclorometano y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el (S)-2,2-dimetil-4-[(R)-3,3,3-trifluor-2-(4-nitro-fenoxi)-propil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite viscoso amarillo (2,7 g, 97%). EM (ISP): 435,3 ([M+H]<sup>+</sup>), 379,3 ([M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 335,4 ([M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).

25 c) (S)-4-[(R)-2-(4-amino-fenoxi)-3,3,3-trifluor-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo  
A una suspensión agitada del (S)-2,2-dimetil-4-[(R)-3,3,3-trifluor-2-(4-nitro-fenoxi)-propil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,66 g) en metanol (20 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón (326 mg) y se agita la mezcla en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (S)-4-[(R)-2-(4-amino-fenoxi)-3,3,3-trifluor-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,80 g, 73%) en forma de aceite viscoso amarillo. EM (ISP): 405,4 ([M+H]<sup>+</sup>), 349,3 ([M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 305,3 ([M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).

35 d) N-{4-[(R)-1-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il-metil)-2,2,2-trifluor-etoxi]-fenil}-4-cloro-benzamida  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 33 a partir del (S)-4-[(R)-2-(4-amino-fenoxi)-3,3,3-trifluor-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando el ácido 4-cloro-benzoico en lugar del ácido 5-cloro-2-piridinacarboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 430,1 ([<sup>37</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>, 428,1 ([<sup>35</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 151

1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(5-cloro-pirimidin-2-il)-urea

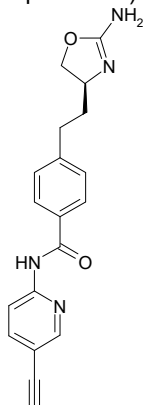


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35(b)-(c) a partir del (S)-4-[2-(4-isocianato-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y empleando la 2-amino-5-cloropirimidina en lugar de la 2-amino-5-cloropiridina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 363,1 ( $[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$ ), 361,1 ( $[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$ ).

5

#### Ejemplo 152

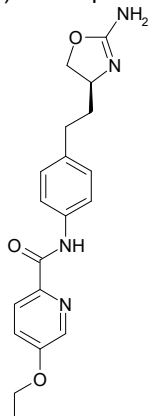
(S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(5-etinilpiridin-2-il)benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84 a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 48) en lugar del (RS)-4-(4-carboxi-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y la 2-amino-5-etinil-piridina en lugar de la 4-cloroanilina en el paso c). Sólido blanco. EM (ISP): 335,2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### 15 Ejemplo 153

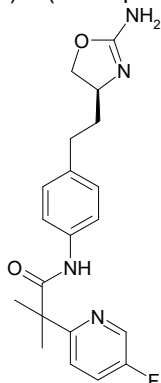
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-etoxipicolinamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 355,2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Ejemplo 154

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-(5-fluorpiridin-2-il)-2-metilpropanamida

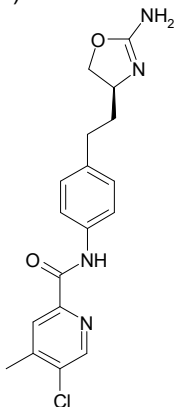


- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-fluor- $\alpha,\alpha$ -dimetil-2-piridina-acético (CAS 1057395-84-2) y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 371,2 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 155

10

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-cloro-4-metilpicolinamida

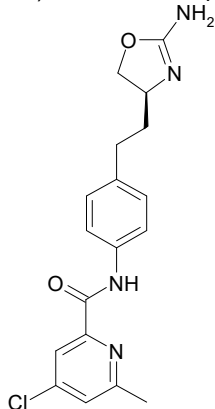


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-cloro-4-metil-piridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 359,1 ( $[M+H]^+$ ).

15

Ejemplo 156

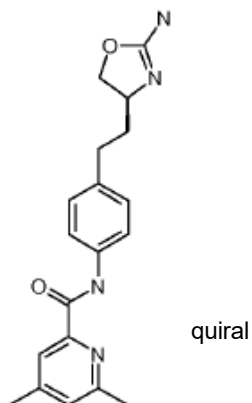
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-4-cloro-6-metilpicolinamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-cloro-6-metil-piridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 359,1 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 157

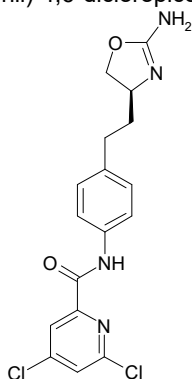
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-4,6-dimetilpicolinamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4,6-dimetil-piridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 339,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 158

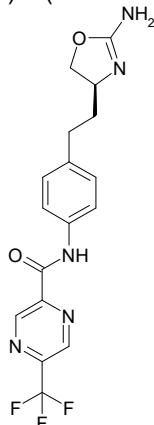
10 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-4,6-dicloropicolinamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4,6-dicloro-piridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 379,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 159

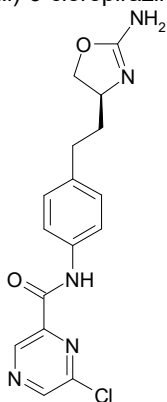
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco mate. EM (ISP): 380,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 160

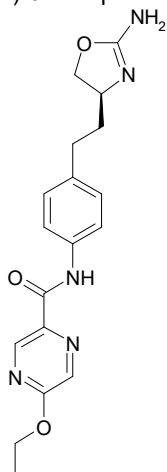
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-6-cloropirazina-2-carboxamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-cloro-pirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 346,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 161

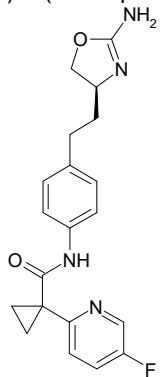
10 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-etoxipirazina-2-carboxamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-etoxi-pirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 356,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 162

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-1-(5-fluorpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida



20 a) 1-(5-fluorpiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo

Se disuelve el ciclopropanocarbonitrilo (815 mg) en THF (15 ml) y se enfría la solución a 0°C antes de la adición por goteo de KHMDS 0,9 M (14,0 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita

5 durante 15 min más. Se añade por goteo la solución resultante a una solución de la 2,5-difluorpiridina (1,52 g) en THF (15 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora. Se añade a la mezcla reaccionante el NH<sub>4</sub>Cl acuoso, se agita durante 5 min, se lavan los extractos orgánicos con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (880 mg). EM (ISP): 163,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

b) ácido 1-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclopropano-carboxílico

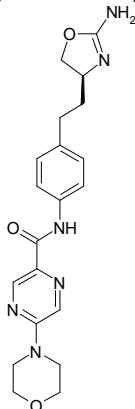
10 Se disuelve el 1-(5-fluorpiridin-2-il)ciclopropano-carbonitrilo (880 mg) en etanol (10 ml) antes de la lenta adición por goteo de ácido sulfúrico del 96% (10 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 60°C durante 24 h. Una vez enfriada, se le añade NaHCO<sub>3</sub> hasta pH 8 y se extrae la solución tres veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentran con vacío.

c) (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-1-(5-fluorpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 1-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclopropanocarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 369,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### 20 Ejemplo 163

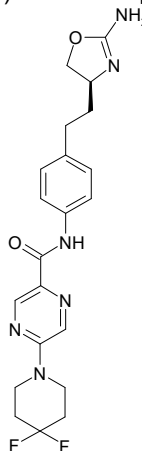
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-morfolinopirazina-2-carboxamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-(morfolinil)-2-pirazina-carboxílico (CAS 946598-39-6) y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 397,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 164

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-morfolinopirazina-2-carboxamida



30 a) ácido 5-(4,4-difluor-1-piperidinil)-2-pirazina-carboxílico

35 Se obtiene el ácido 5-(4,4-difluor-1-piperidinil)-2-pirazinacarboxílico a partir del 5-(4,4-difluor-1-piperidinil)-2-pirazinacarboxilato de metilo (CAS 1017604-27-1) y el hidróxido de litio de modo similar al ejemplo 48 paso a) y se emplea directamente en el paso siguiente.



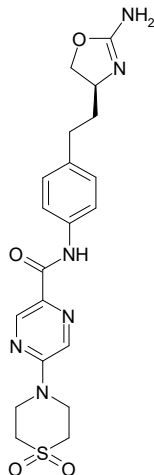
b) (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-morfolinopirazina-2-carboxamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-(4,4-difluor-1-piperidinil)-2-pirazinacarboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 431,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

5

Ejemplo 165

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-pirazina-2-carboxílico



10

a) 5-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado por la condensación del 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo y el 1,1'-dióxido de tiomorfolina con TEA en dioxano a 45°C durante 16 horas con arreglo a la patente WO 2008/040649.

15

b) ácido 5-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-pirazina-2-carboxílico

Se obtiene el ácido 5-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-pirazina-2-carboxílico a partir del 5-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo y el hidróxido de litio de modo similar al ejemplo 48 paso a) y se emplea directamente en el paso siguiente.

20

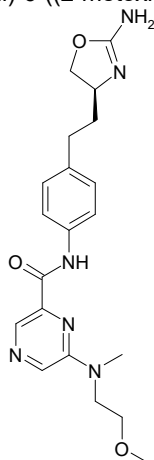
c) {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-(1,15-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-pirazina-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-pirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 445,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

25

Ejemplo 166

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-6-((2-metoxietil)(metil)amino)pirazina-2-carboxamida

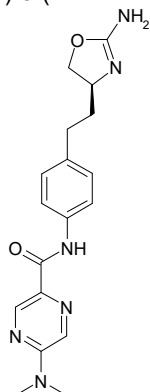


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-pirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 399,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 167

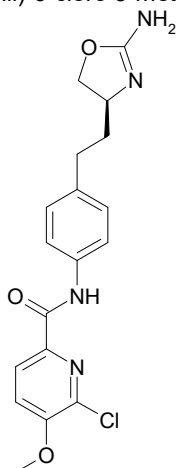
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-(dimetilamino)pirazina-2-carboxamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-(dimetilamino)-pirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 355,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 168

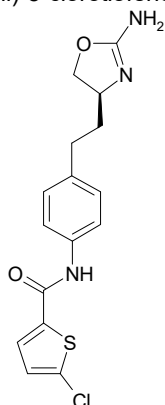
10 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-6-cloro-5-metoxipicolinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-cloro-5-metoxi-piridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 375,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 169

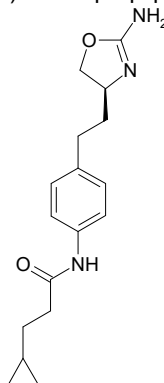
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-clorotiofeno-2-carboxamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 350,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 170

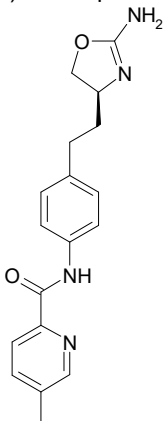
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-3-ciclopropilpropanamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 3-ciclopropil-propiónico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 302,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 171

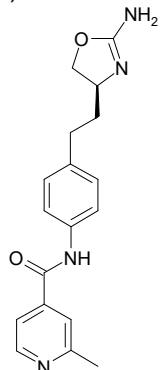
10 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-metilpicolinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-metilpiridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 325,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 172

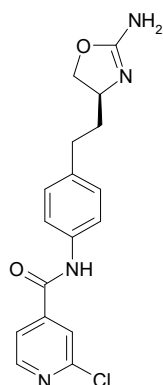
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-metilisonicotinamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-metilisonicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 325,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 173

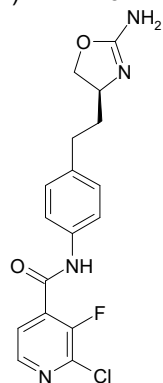
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-cloroisonicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-cloroisonicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 345,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 174

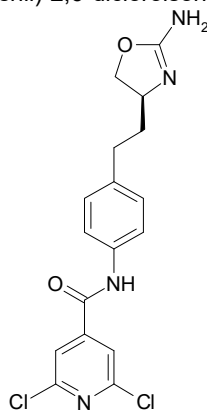
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-cloro-3-fluorisonicotinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-cloro-3-fluorisonicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 363,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 175

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2,6-dicloroisonicotinamida

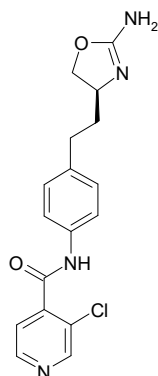


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2,6-dicloropiridina-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 379,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 176

20

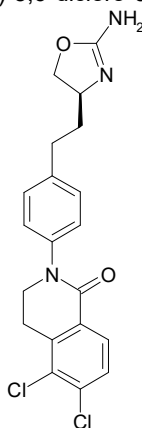
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-3-cloroisonicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 3-cloropiridina-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 345,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

### 5 Ejemplo 177

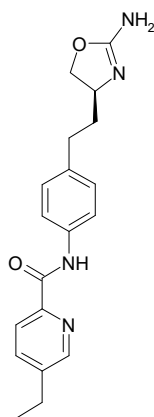
(S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5,6-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



- 10 a) (S,E)-4-(4-(5,6-dicloro-1-oxo-3,4-dihidroiso-quinolin-2(1H)-il)estiril)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo  
 En un tubo sellado, se calienta a 120°C durante una noche una suspensión agitada del (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (300 mg, ejemplo 3a), la 5,6-dicloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (204 mg), el yoduro de cobre (I) (13 mg), la N,N'-dimetiletilenodiamina (15 µl) y el fosfato potásico (356 mg) en tolueno (3 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se purifica por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: heptano/EtOAc), obteniéndose el 4-(4-(5,6-dicloro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)estiril)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de (S,E)-tert-butilo (221 mg, 61%) en forma de sólido amorfo amarillo. EM (ISP): 541,2 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+Na]<sup>+</sup>), 539,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+Na]<sup>+</sup>), 519,3 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 517,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 463,2 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 461,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 419,2 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 417,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).
- 15
- 20 b) 4-(4-(5,6-dicloro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)fenetil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de (S)-tert-butilo  
 A una suspensión agitada del (S,E)-4-(4-(5,6-dicloro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)estiril)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (220 mg) en metanol (8 ml) se le añade platino al 10% sobre carbón (42 mg) y se agita la mezcla en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (S)-4-(4-(5,6-dicloro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-fenetil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (166 mg, 75%) en forma de sólido amorfo blanco. EM (ISP): 538,3 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 536,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 521,3 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 519,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 465,3 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 463,1 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>).
- 25
- 30 c) N-[4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil]-4-cloro-benzamida  
 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(g)-1(h) a partir del (S)-4-(4-(5,6-dicloro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)fenetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 408,3 ([{Cl<sup>37</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 406,3 ([{Cl<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>), 404,2 ([{Cl<sup>35</sup>}M+H]<sup>+</sup>).

### 35 Ejemplo 178

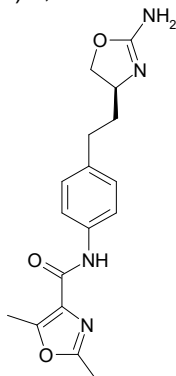
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-etilpicolinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-etilpiridina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 339,1 ( $[M+H]^+$ ).

5 Ejemplo 179

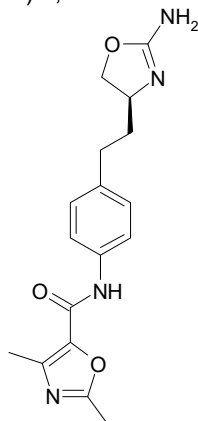
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 329,2 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 180

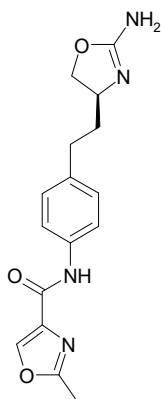
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2,4-dimetiloxazol-5-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 329,1 ( $[M+H]^+$ ).

20 Ejemplo 181

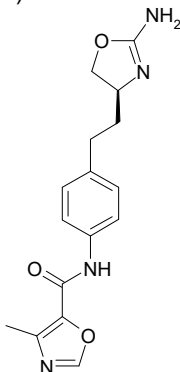
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 315,1 ( $[M+H]^+$ ).

5 Ejemplo 182

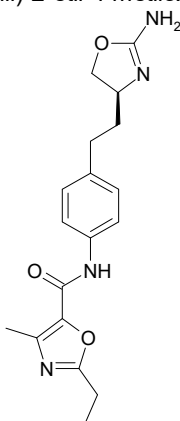
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-4-metiloxazol-5-carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-metiloxazol-5-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 315,1 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 183

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-etil-4-metiloxazol-5-carboxamida

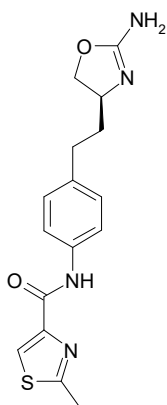


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-etil-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 343,2 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 184

20

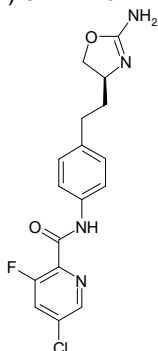
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 331,1 ( $[M+H]^+$ ).

5 Ejemplo 185

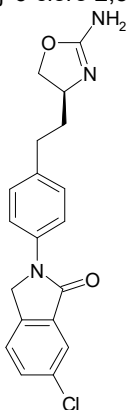
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-cloro-3-fluorpicolinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-cloro-3-fluor-2-piridina-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 363,2 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 186

2-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

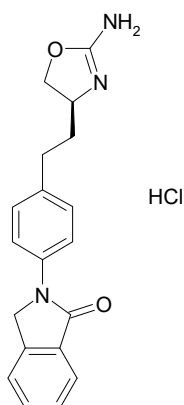


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 177 a partir del (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y la 6-cloro-1-isoindolinona. Sólido blanco. 358,1 ( $[^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 356,1 ( $[^{35}\text{Cl}]M+H^+$ ).

20 Ejemplo 187

clorhidrato de la (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)etil)fenil)isoindolin-1-ona

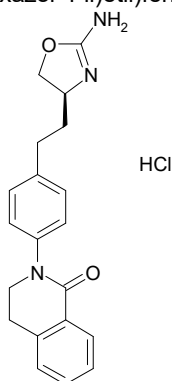




5 A una solución agitada de la 2-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-cloro-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona (9 mg) en metanol (3 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón (2,7 mg) y se agita la mezcla en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el clorhidrato de la (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)isoindolin-1-ona (9 mg, 55%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 322,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 188

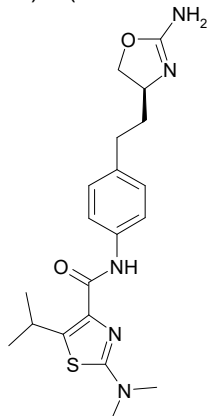
10 clorhidrato de la (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)etil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 187 a partir de la (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)etil)fenil)-5,6-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de la 2-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 336,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 189

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-(dimetilamino)-5-isopropiltiazol-4-carboxamida



20 a) ácido 2-(dimetilamino)-5-isopropiltiazol-4-carboxílico

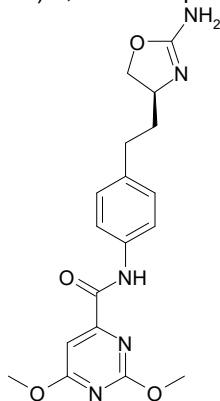
Se disuelve el 2-amino-5-isopropiltiazol-4-carboxilato de metilo (50 mg) en acetonitrilo (1 ml), formándose una solución amarilla. Se añaden el hidróxido sódico (39,9 mg) y el MeI (70,9 mg) y se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 1 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante en bruto a t.amb. y se concentra con vacío. Se recoge el

residuo en HCl 1 N y se extrae tres veces con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (53 mg).

- 5 b) (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-(dimetilamino)-5-isopropiltiazol-4-carboxamida  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-(dimetilamino)-5-isopropiltiazol-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 402,4 ([M+H]<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 190

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2,6-dimetoxipirimidina-4-carboxamida

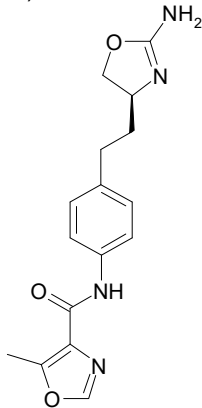


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2,6-dimetoxipirimidina-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 372,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

15

Ejemplo 191

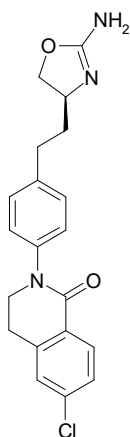
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 315,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 192

- 25 (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

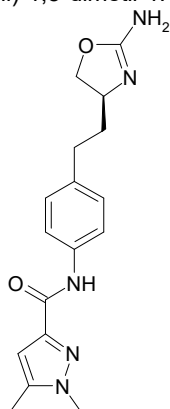


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 177 a partir del (S)-4-[(E)-2-(4-yodo-fenil)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y la 6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona. Sólido blanco. 372,1 ( $[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$ ), 370,1 ( $[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$ ).

5

#### Ejemplo 193

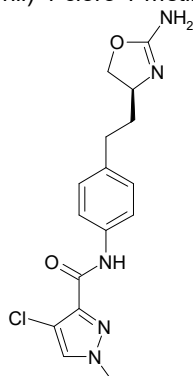
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 328,2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### Ejemplo 194

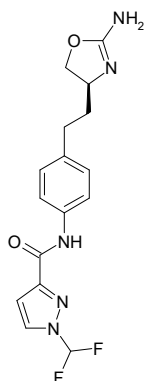
15 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 348,2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

20 Ejemplo 195

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

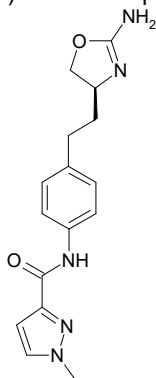


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 350,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

5

#### Ejemplo 196

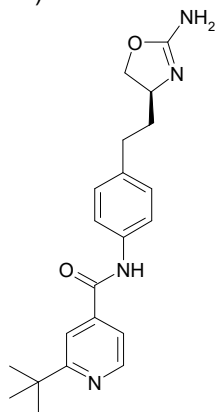
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 314,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 197

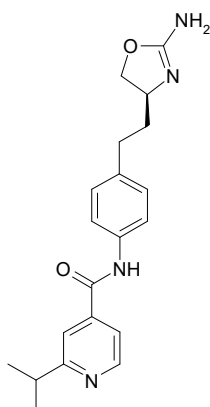
15 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-tert-butilisonicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-tert-butylisonicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 367,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 198

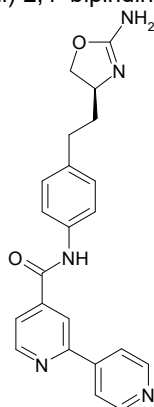
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-isopropilisonicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-isopropilisonicotínico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 353,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### 5 Ejemplo 199

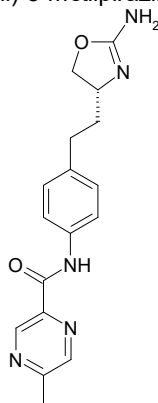
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2,4'-bipiridina-4-carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2,4'-bipiridina-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 388,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 200

(R)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida



15 a) (R)-2,2-dimetil-4-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3(a) a partir del (4-nitro-bencil)-fosfonato de dietilo (CAS 2609-49-6) en lugar del (4-yodo-bencil)-fosfonato de dietilo y el (S)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (CAS 102308-32-7) en lugar del (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo.

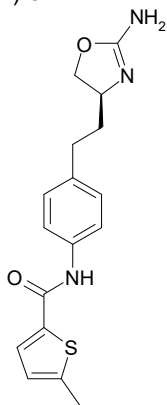
20 b) (R)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83, pasos a)-c), a partir del (R)-2,2-dimetil-4-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (S)-2,2-dimetil-4-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo.

- 5 c) (R)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83, paso d), a partir del ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico y la (R)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 326,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 201

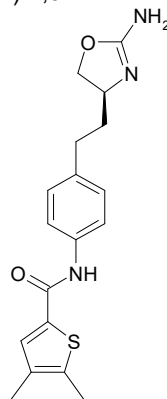
- 10 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-metil-tiofeno-2-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 330,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

- 15 Ejemplo 202

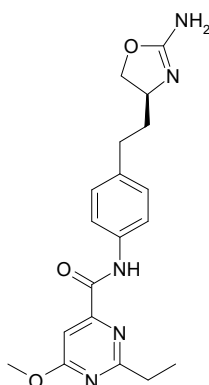
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-4,5-dimetiltiofeno-2-carboxamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4,5-dimetil-tiofeno-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 344,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 203

- 25 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-etil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico



a) 2-cloro-6-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo

5 Se reúne el 2,6-dicloropirimidina-4-carboxilato de metilo (1 g) con el MeOH (20 ml), obteniéndose una solución ligeramente amarilla. Se añade el carbonato potásico (668 mg) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 6 h. Se concentra el disolvente con vacío y se agita el residuo en Et<sub>2</sub>O. Se filtra la suspensión y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): 203,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

b) 6-metoxi-2-vinil-pirimidina-4-carboxilato de metilo

10 Se reúne el 2-cloro-6-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo (300 mg) con DMF (4 ml), formándose una solución incolora. Se hace burbujear argón a través de la solución durante 15 min. Se le añaden sucesivamente el Cu(I)I (14,1 g), el viniltributilestanano (563 g) y el tetrakis(trifenil-fosfina)Pd (171 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche, se deja enfriar a t.amb., se vierte sobre una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 al 20% en heptano). Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 al 20% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) 195,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 c) 2-etil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo

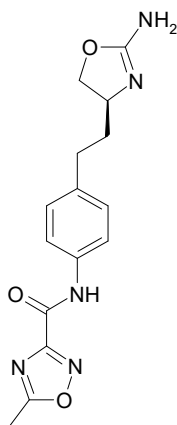
Se reúne el 6-metoxi-2-vinil-pirimidina-4-carboxilato de metilo (130 mg) con MeOH (5 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se añade Pd al 10% sobre C (13 mg) y se hidrogena la mezcla reaccionante desde un balón a t.amb. durante 4 horas. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ISP) 197,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

25 d) ácido 2-etil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico  
Se obtiene el ácido 2-etil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico a partir del 2-etil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo y el hidróxido de litio de modo similar al ejemplo 48, paso a), y se emplea directamente en el paso siguiente. EM (ISP): 181,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

30 e) {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-etil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-etil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 370,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

35 Ejemplo 204

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

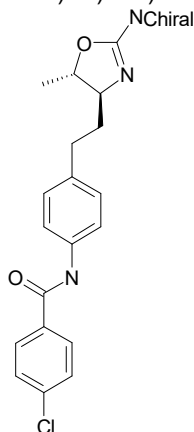


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 316,1 ( $[M+H]^+$ ).

5

Ejemplo 205

N-(4-(2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-clorobenzamida

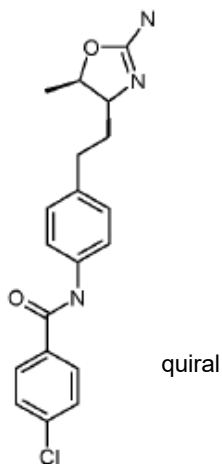


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 218 empleando el ácido 4-cloro-benzoico en lugar del ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico en el paso (j). Sólido blanco. EM (ISP) 360,1 ( $[Cl^{37}]M+H^+$ ), 358,1 ( $[Cl^{35}]M+H^+$ ).

Ejemplo 206

15

N-(4-(2-((4S,5R)-2-amino-5-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-clorobenzamida



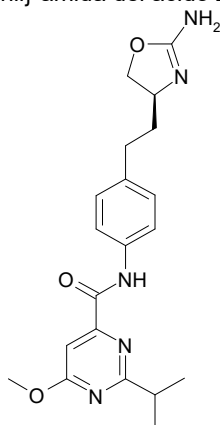
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 218 empleando el (4S,5R)-4-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (4S,5S)-4-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-



oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en el paso (h) y el ácido 4-cloro-benzoico en lugar del ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico en el paso (j). Sólido blanco. EM (ISP) 360,1 ( $[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$ ), 358,1 ( $[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### Ejemplo 207

5 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil]-amida del ácido 2-isopropil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico



a) ácido 2-isopropil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico

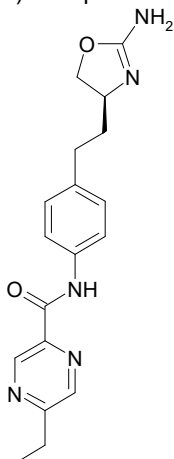
10 Se obtiene el ácido 2-isopropil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico de modo similar al ejemplo 203 a partir del 2-(tributilestanil)propeno y el 2-cloro-6-metoxi-pirimidina-4-carboxilato de metilo en el paso b). Sólido blanco. EM (ISP): 195,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

b) {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil]-amida del ácido 2-isopropil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-isopropil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 384,2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### Ejemplo 208

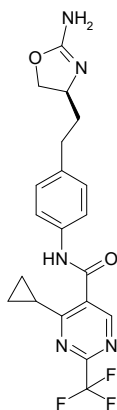
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-etilpirazina-2-carboxamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-etilpirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 340,2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### Ejemplo 209

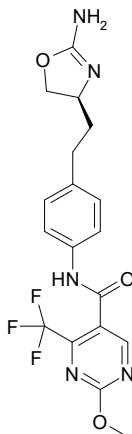
25 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-4-ciclopropil-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 4-ciclopropil-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 420,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 210

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-metoxi-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico



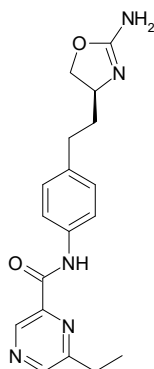
10 a) 2-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de metilo  
Se disuelve el 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de metilo (1128 mg) en MeOH (23 ml) antes de la adición de metóxido sódico (380 mg), se agita la mezcla reaccionante en un tubo sellado a 110°C durante 2 horas. Se evapora el disolvente, se disuelve el producto en acetato de etilo, se lava con agua, se secan los extractos orgánicos con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ISP) 237,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

15 b) ácido 2-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico  
Se obtiene el ácido 2-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico a partir del 2-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de metilo y el hidróxido de litio de modo similar al ejemplo 48, paso a), y se emplea directamente en el paso siguiente. Sólido blanco. EM (ISP) 223,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 c) {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-metoxi-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 410,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 211

30 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-6-etilpirazina-2-carboxamida

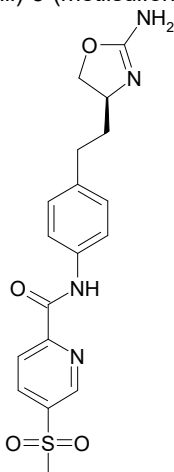


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-etilpirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 340,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

5

#### Ejemplo 212

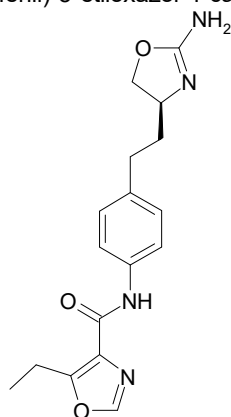
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-(metilsulfonil)picolinamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-metilsulfonil)-2-piridina-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 389,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 213

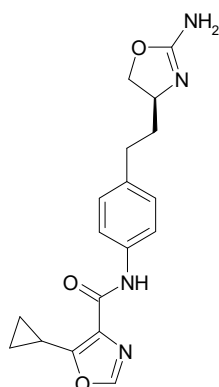
15 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-etiloxazol-4-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-etil-1,3-oxazol-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 329,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 214

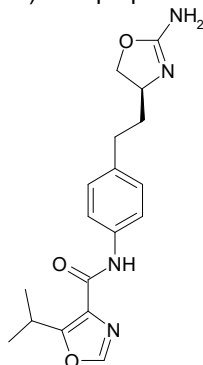
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-ciclopropiloxazol-4-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 341,1 ( $[M+H]^+$ ).

5 Ejemplo 215

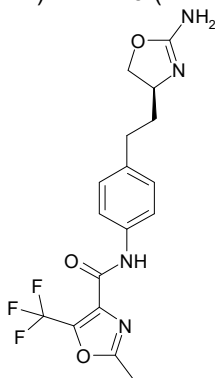
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-isopropiloxazol-4-carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-isopropil-1,3-oxazol-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 343,2 ( $[M+H]^+$ ).

Ejemplo 216

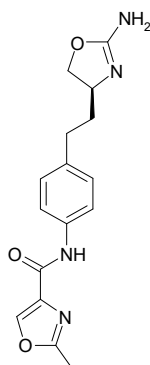
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-metil-5-(trifluorometil)-oxazol-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 383,1 ( $[M+H]^+$ ).

20 Ejemplo 217

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2-etiloxazol-4-carboxamida

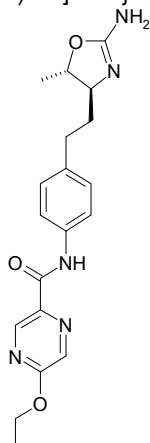


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-etil-1,3-oxazol-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina. Sólido blanco. EM (ISP): 329,2 ( $[M+H]^+$ ).

5

#### Ejemplo 218

{4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-etoxi-pirazina-2-carboxílico



- 10 a) (S,E)-4-(4-bromoestiril)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3(a) empleando el (4-bromo-bencil)-fosfonato de dietilo en lugar del (4-yodo-bencil)-fosfonato de dietilo. Sólido amarillo. EM (ISP): 284,0 ( $[Br^{81}]M+H-C_4H_8-CO_2]^+$ ), 282,0 ( $[Br^{79}]M+H-C_4H_8-CO_2]^+$ ).
- 15 b) (E)-(S)-2-amino-4-(4-bromo-fenil)-but-3-en-1-ol  
A una solución del 4-(4-bromoestiril)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de (S,E)-tert-butilo (13 g) en acetonitrilo (30 ml) se le añaden sucesivamente agua (35 ml) y una solución del ácido trifluoracético (18,3 ml) en agua (50 ml). Se calienta la mezcla a 80°C durante 3 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo/THF (1:1). Se lava la mezcla resultante sucesivamente con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y una solución saturada de salmuera, se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se tritura el residuo en éter de dietilo (40 ml) y se recogen los cristales resultantes por filtración, obteniéndose el (E)-(S)-2-amino-4-(4-bromo-fenil)-but-3-en-1-ol (5,59 g, 68%) en forma de sólido marrón. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>; gradiente: MeOH del 0-30% en diclorometano), obteniéndose más cantidad del (E)-(S)-2-amino-4-(4-bromo-fenil)-but-3-en-1-ol (2,21 g, 27%) en forma de sólido marrón. EM (ISP): 227,1 ( $[Br^{81}]M+H-NH_3]^+$ ), 225,1 ( $[Br^{79}]M+H-NH_3]^+$ ).
- 20
- 25 c) [(E)-(S)-3-(4-bromo-fenil)-1-hidroximetil-alil]-carbamato de tert-butilo  
Se reúnen el (E)-(S)-2-amino-4-(4-bromo-fenil)-but-3-en-1-ol (7,8 g) y la N,N-diisopropiletilamina (11,1 ml) con THF (150 ml), formándose una solución incolora. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade el carbonato de di-tert-butilo (7,17 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, obteniéndose una solución amarilla. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc y se lava sucesivamente con HCl acuoso 1 M, NaOH acuoso 1 M y una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se agita el líquido filtrado sobre carbón (2 g) durante 30 min. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el [(E)-(S)-3-(4-bromo-fenil)-1-hidroximetil-alil]-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate (10,8 g, 98%). EM (ISP): 344,0 ( $[Br^{81}]M+H]^+$ ), 342,0 ( $[Br^{79}]M+H]^+$ ), 287,9 ( $[Br^{81}]M+H-C_4H_8]^+$ ), 286,0 ( $[Br^{79}]M+H-C_4H_8]^+$ ).
- 30
- 35

d) [(S)-3-(4-bromo-fenil)-1-hidroximetil-propil]-carbamato de tert-butilo

A una solución del [(E)-(S)-3-(4-bromo-fenil)-1-hidroximetil-alil]-carbamato de tert-butilo (14,7 g) en metanol (150 ml) se le añade Pt al 10% sobre C (1,68 g) y se agita la mezcla resultante con H<sub>2</sub> de un balón a temperatura ambiente durante 3 horas (el progreso de la reacción se comprueba continuamente por RMN-H<sup>1</sup>). Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el [(S)-3-(4-bromo-fenil)-1-hidroximetil-propil]-carbamato de tert-butilo en forma de sólido amarillo (11,5 g, 78%). EM (ISP): 346,0([Br<sup>81</sup>]M+H)<sup>+</sup>, 344,0([Br<sup>79</sup>]M+H)<sup>+</sup>, 289,9([Br<sup>81</sup>]M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup>, 288,0([Br<sup>79</sup>]M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup>, 246,1([Br<sup>81</sup>]M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 244,1([Br<sup>79</sup>]M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

e) [(S)-3-(4-bromo-fenil)-1-formil-propil]-carbamato de tert-butilo

A una solución del [(S)-3-(4-bromo-fenil)-1-hidroxi-metil-propil]-carbamato de tert-butilo (11,5 g) y la trietilamina (27,9 ml) en DMSO (70 ml) se le añade por goteo un complejo de trióxido de azufre-piridina (16,0 g) enfriando la mezcla reaccionante en un baño de hielo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, formándose una solución amarilla. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc y se extrae sucesivamente con agua y con una solución saturada de salmuera. Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc = 3/1), obteniéndose el [(S)-3-(4-bromo-fenil)-1-formil-propil]-carbamato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (7,3 g, 64%). EM (EI): 343([Br<sup>81</sup>]M)<sup>+</sup>, 341([Br<sup>79</sup>]M)<sup>+</sup>, 287([Br<sup>81</sup>]M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup>, 285([Br<sup>79</sup>]M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup>, 214([Br<sup>81</sup>]M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 212([Br<sup>79</sup>]M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 171, 169, 103, 57([C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sup>+</sup>.

f) {(1S,2RS)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2-hidroxi-propil}-carbamato de tert-butilo

A una solución agitada y enfriada del [(S)-3-(4-bromo-fenil)-1-formil-propil]-carbamato de tert-butilo (7,3 g) en THF (40 ml) y Et<sub>2</sub>O (30 ml) se le añade por goteo a 0°C durante 30 min una solución de bromuro de metilmagnesio (20,0 ml, solución 3 M en Et<sub>2</sub>O). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas de la adición por goteo de agua (¡formación de gas!). Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc, se separan las fases, se lava la fase orgánica sucesivamente con HCl acuoso diluido (pH 5) y una solución saturada de salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente: EtOAc del 0 al 80% en hexano), obteniéndose el {(1S,2RS)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2-hidroxi-propil}-carbamato de tert-butilo en forma de sólido amorfo incoloro que contiene una mezcla de epímeros (5,1 g, 66%). EM (EI): 303([Br<sup>81</sup>]M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup>, 301([Br<sup>79</sup>]M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup>, 258([Br<sup>81</sup>]M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>H)<sup>+</sup>, 256([Br<sup>79</sup>]M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>H)<sup>+</sup>, 214, 212, 171, 169, 57([C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sup>+</sup>.

g) (4S,5S)-4-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo y (4S,5R)-4-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

Se reúnen el {(1S,2RS)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2-hidroxi-propil}-carbamato de tert-butilo (5,07 g), el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (538 mg) y el 2,2-dimetoxi-propano (26,1 ml) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml), formándose una solución incolora. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche antes de lavarse con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separan las fases, se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente: EtOAc del 0 al 25% en hexano), obteniéndose el (4S,5S)-4-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (2,85 g, 51%, primera fracción eluida) y el (4S,5R)-4-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (475 mg, 8%, última fracción eluida).

h) (4S,5S)-4-[2-[4-(bencidrilideno-amino)-fenil]-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

A una solución del (4S,5S)-4-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (3,13 g) en tolueno (30 ml) se le añaden la difenilmetanimina (1,71 g) y el tert-butóxido sódico (1,06 g). Se desgasifica la mezcla reaccionante por burbujeo de argón a través de ella durante varios minutos. Se le añaden el BINAP (489 mg) y el Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (216 mg) y se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre EtOAc y se extrae con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente: EtOAc del 0 al 30% en hexano), obteniéndose el (4S,5S)-4-[2-[4-(bencidrilideno-amino)-fenil]-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (3,2 g, 82%). EM (ISP): 499,3 ([M+H]).

i) (4S,5S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

A una solución del (4S,5S)-4-[2-[4-(bencidrilideno-amino)-fenil]-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (3,23 g) en metanol (50 ml) se le añade el formiato amónico (6,13 g). Se desgasifica la mezcla reaccionante por burbujeo de argón a través de ella durante varios minutos. Se añade Pd al 10% sobre C (207 mg) y se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 1 hora. El análisis por CCF indica que la reacción ha finalizado. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente: EtOAc del 0 al 100% en hexano), obteniéndose el (4S,5S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (1,76 g, 81%). EM (ISP): 335,2 ([M+H]), 235,2 ([M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

j) (4S,5S)-4-(2-[4-[(5-etoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-fenil]-etil)-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

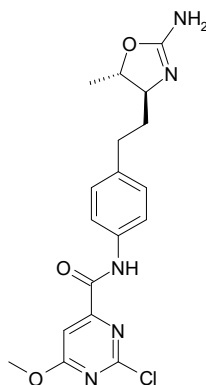
A una solución agitada del (4S,5S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (120 mg) y el ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico (72,4 mg) en THF (3 ml) se le añaden la N-metilmorfolina (158 µl) y el

TBTU (230 mg). Se sella la mezcla reaccionante y se agita a 50°C durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente: EtOAc del 0 al 70% en hexano), obteniéndose el (4S,5S)-4-(2-{4-[(5-etoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (167 mg, 96%). EM (ISP): 507,3 ([M+Na]<sup>+</sup>), 502,3 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 485,3 ([M+H]<sup>+</sup>), 429,3 ([M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>).

k) {4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-etoxi-pirazina-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1(g)-1(h) a partir del (4S,5S)-4-(2-{4-[(5-etoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-2,2,5-trimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en lugar del (RS)-4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 370,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 219

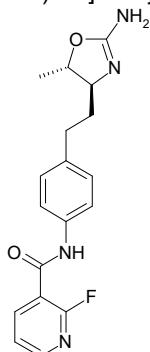
15 {4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-cloro-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 218 empleando el ácido 2-cloro-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico en lugar del ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico en el paso (j). Sólido blanco. EM (ISP) 392,1 ([Cl<sup>37</sup>]M+H)<sup>+</sup>, 390,1 ([Cl<sup>35</sup>]M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 220

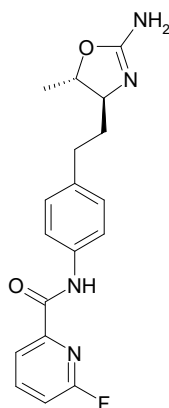
25 N-{4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-fluor-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 218 empleando el ácido 2-fluor-nicotínico en lugar del ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico en el paso (j). Sólido blanco. EM (ISP) 343,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

30 Ejemplo 221

{4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-fluor-piridina-2-carboxílico

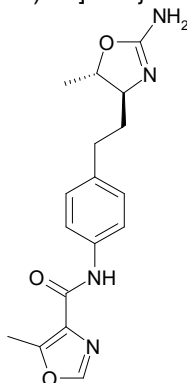


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 218 empleando el ácido 6-fluor-nicotínico en lugar del ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico en el paso (j). Sólido blanco. EM (ISP) 343,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5

Ejemplo 222

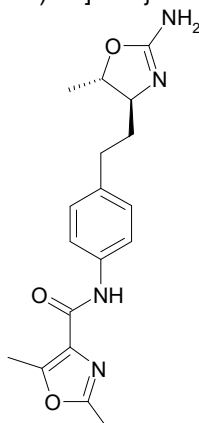
{4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 218 empleando el ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico en lugar del ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico en el paso (j). Sólido blanco. EM (ISP) 329,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 223

15 {4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico

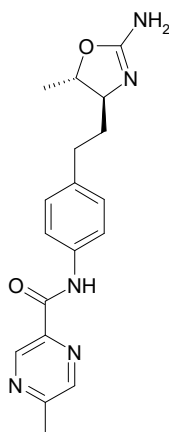


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 218 empleando el ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico en lugar del ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico en el paso (j). Sólido blanco. EM (ISP) 343,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 224

{4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico

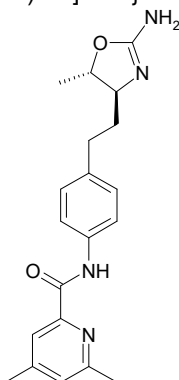




Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 218 empleando el ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico en lugar del ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico en el paso (j). Sólido blanco. EM (ISP) 340,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 225

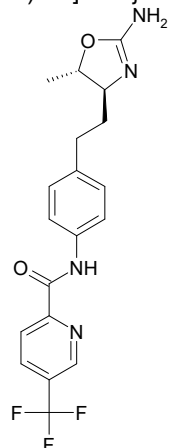
{4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4,6-dimetil-piridina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 218 empleando el ácido 4,6-dimetil-piridina-2-carboxílico en lugar del ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico en el paso (j). Sólido blanco. EM (ISP) 353,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ejemplo 226

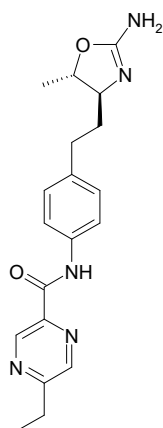
{4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 218 empleando el ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico en lugar del ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico en el paso (j). Sólido blanco. EM (ISP) 393,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 227

{4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-etil-pirazina-2-carboxílico

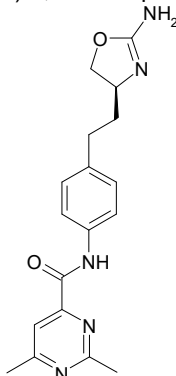


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 218 empleando el ácido 5-etil-pirazina-2-carboxílico en lugar del ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico en el paso (j). Sólido blanco. EM (ISP) 354,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5

#### Ejemplo 228

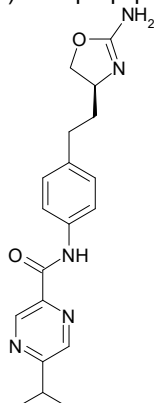
(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-2,6-dimetilpirimidina-4-carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2,6-dimetil-pirimidina-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 340,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 229

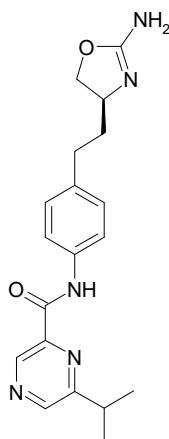
15 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-5-isopropilpirazina-2-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 5-isopropilpirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 354,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 230

(S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-fenil)-6-isopropilpirazina-2-carboxamida

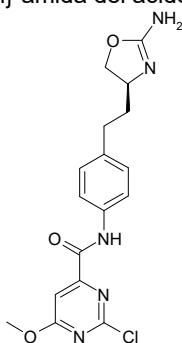


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 6-isopropilpirazina-2-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 354,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

5

#### Ejemplo 231

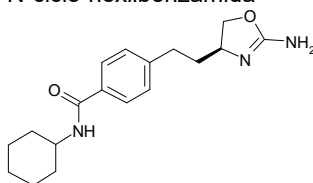
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-cloro-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 83 a partir del ácido 2-cloro-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico y la (S)-4-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 376,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 232

15 (S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-ciclo-hexilbenzamida

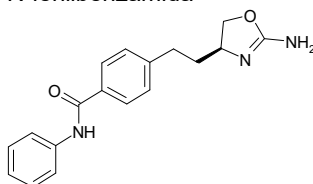


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84, pasos c y d, a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (se describe este ácido en el ejemplo 48) y la ciclohexilamina, empleando el HATU y la DIPEA en DMF para el paso de la condensación de la amida. Sólido blanco. EM (ISP): 316,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

#### Ejemplo 233

(S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-fenilbenzamida



25

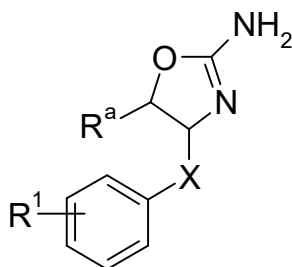
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 84, pasos c y d, a partir del (S)-4-[2-(4-carboxi-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (se describe este ácido en el ejemplo 48) y la anilina,

## ES 2 550 976 T3

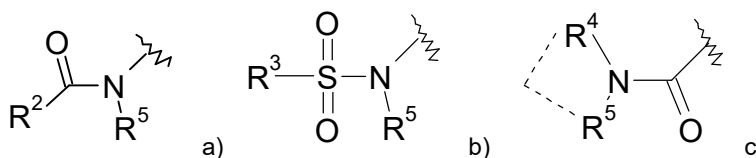
empleando el HATU y la DIPEA en DMF para el paso de la condensación de la amida. Sólido blanco. EM (ISP): 310,2 ( $[M+H]^+$ ).

REIVINDICACIONES

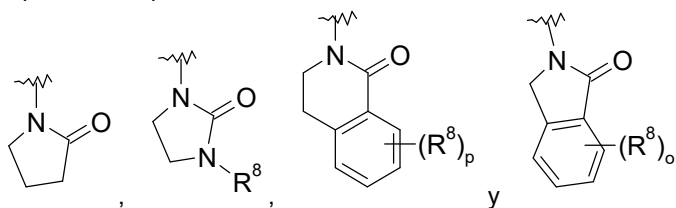
1. Compuestos de la fórmula



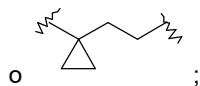
5 en la que  
 $R^a$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-7}$ ;  
 $R^1$  es



o puede elegirse entre el grupo formado por



10  $R^8$  es hidrógeno, halógeno o arilo opcionalmente sustituido por halógeno;  
 $X$  es un enlace,  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CHRCH_2-$ ,  $-CHR(CH_2)_2-$ ,  $-O-CHRCH_2-$

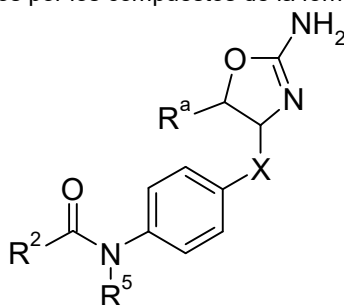


o  
 $R$  es alquilo  $C_{1-7}$  o alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno;  
 $R^2$  es

- 15 a) alquilo  $C_{1-7}$ ;
- b) hidrógeno;
- c) NH-arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno;
- 20 d) NH-heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno;
- e)  $(CR'R'')_m$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno o por heteroarilo;
- 25 f) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno;
- g)  $(CR'R'')_m$ -heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquilo, NHC(O)-alquilo  $C_{1-7}$ , ciano,  $S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^6R^7$ , o por heteroarilo o por heterociclilo que está opcionalmente sustituido por halógeno;
- h)  $(CR'R'')_m$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , alquinoilo, alcoxi  $C_{1-7}$ ,  $CH_2$ -alcoxi  $C_{1-7}$  o ciano;
- 30 i)  $-O(CH_2)_o$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  o alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno;  
 $R'$  y  $R''$  con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  o alquilo  $C_{1-7}$ ; o junto con el átomo de C pueden formar un grupo cicloalquilo;
- $R^3$  es arilo o heteroarilo, cuyos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alcoxi  $C_{1-7}$ ;
- 35  $R^4$  es alquilo  $C_{1-7}$ , arilo o heteroarilo, cuyos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, ciano y alcoxi  $C_{1-7}$ ;
- $R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$  o arilo sustituido por halógeno;  
o  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;
- $R^6/R^7$  con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$  o  $(CH_2)_2$ -O-alquilo  $C_{1-7}$ ;
- 40 m es el número 0, 1 ó 2;
- n es el número 1, 2 ó 3;
- o es el número 0 ó 1;

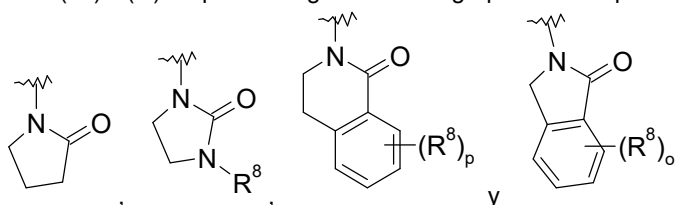
p es el número 0, 1 ó 2;  
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula IA abarcados por los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1



5

o los compuestos en los que  $-N(R^5)-C(O)-R^2$  puede elegirse entre el grupo formado por

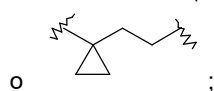


en los que

$R^8$  es hidrógeno, halógeno o arilo opcionalmente sustituido por halógeno;

10  $R^a$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-7}$ ;

X es un enlace,  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CHRCH_2-$ ,  $-CHR(CH_2)_2-$ ,  $-O-CHRCH_2-$



o

y R es alquilo  $C_{1-7}$  o alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno;

$R^2$  es

- 15 a) alquilo  $C_{1-7}$ ;  
b) hidrógeno;  
c) NH-arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno;  
20 d) NH-heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno;  
e)  $(CR'R'')_m$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno, fenilo sustituido por halógeno, o por heteroarilo;  
f) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno;  
25 g)  $(CR'R'')_m$ -heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquilo,  $NHC(O)$ -alquilo  $C_{1-7}$ , ciano,  $S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^6R^7$ , o por heteroarilo o por heterociclilo que está opcionalmente sustituido por halógeno;  
h)  $(CR'R'')_m$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , alquino, alcoxi  $C_{1-7}$ ,  $CH_2$ -alcoxi  $C_{1-7}$  o ciano;  
30 i)  $-O(CH_2)_o$ -arilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  o alquilo  $C_{1-7}$  sustituido por halógeno;  
R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  o alquilo  $C_{1-7}$ ; o junto con el átomo de C pueden formar un grupo cicloalquilo;

$R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$  o arilo sustituido por halógeno;

$R^6/R^7$  con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$  o  $(CH_2)_2$ -O-alquilo  $C_{1-7}$ ;

35 m es el número 0, 1 ó 2;

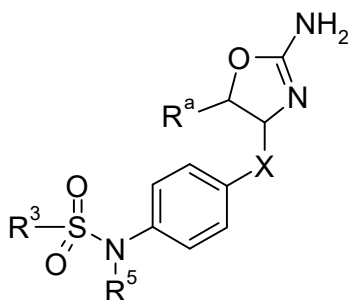
n es el número 1, 2 ó 3;

o es el número 0 ó 1;

p es el número 0, 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 3. Compuestos de la fórmula IB abarcados dentro de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1

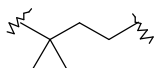


IB

en la que

R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

X es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CHRCH<sub>2</sub>-, -CHR(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-CHRCH<sub>2</sub>-



5 o ;

y R es alquilo C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

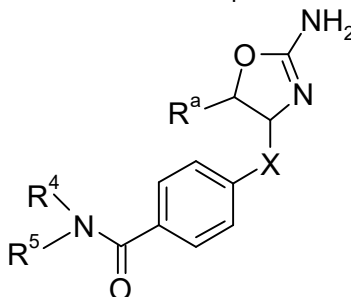
R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo, dichos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno y alcoxi C<sub>1-7</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> o arilo sustituido por halógeno;

10 n es el número 1, 2 ó 3;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Compuestos de la fórmula IC abarcados dentro de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1

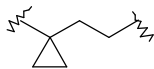


IC

15 en la que

R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

X es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CHRCH<sub>2</sub>-, -CHR(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-CHRCH<sub>2</sub>-



o ;

y R es alquilo C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

20 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, arilo o heteroarilo, dichos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, ciano y alcoxi C<sub>1-7</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> o arilo sustituido por halógeno;

o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

n es el número 1, 2 ó 3;

25 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 2, en los que X es un enlace.

30 6. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 5, dicho compuesto es la (RS)-1-[4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea.

7. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 2, en los que X es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>.

8. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 7, dichos compuestos son:

35 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea

N-{4-[3-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-propil]-fenil}-4-cloro-benzamida

N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-cloro-benzamida

1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea

1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea

- N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-fluor-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-trifluormetil-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-cloro-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-cloro-nicotinamida  
 5 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico  
 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(5-cloro-piridin-2-il)-urea  
 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(6-cloro-piridin-3-il)-urea  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico  
 10 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 3,3-difluor-ciclobutanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico  
 15 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1-trifluormetil-ciclopropanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-trifluormetil-nicotinamida  
 20 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-imidazolidin-2-ona  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-propionamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-ciano-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-etoxi-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-propil-benzamida  
 25 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-etinil-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-metoximetil-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-etoxi-fenil)-acetamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-fluor-fenil)-acetamida  
 30 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-acetamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-4-metoxi-benzamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-isobutiramida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-bromo-fenil)-2-metoxi-acetamida  
 (S)-N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-metoxi-2-fenil-acetamida  
 35 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-2-metoxi-acetamida  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4-trifluormetil-ciclohexanocarboxílico  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(2-cloro-fenil)-propionamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(3-trifluormetil-fenil)-propionamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-(3-trifluormetoxi-fenil)-propionamida  
 40 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-pirazol-1-il-nicotinamida  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 1H-benzoimidazol-2-carboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 3,5-difluor-piridina-2-carboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-fluor-piridina-2-carboxílico  
 45 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido quinolina-2-carboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido isoquinolina-1-carboxílico  
 50 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-urea  
 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(3-cloro-fenil)-urea  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-fluorpicolinamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-nicotinamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-metil-nicotinamida  
 55 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-fluornicotinamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-5-fluor-nicotinamida  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido [1,6]naftiridina-2-carboxílico  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido [1,8]naftiridina-2-carboxílico  
 60 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-bromo-nicotinamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2,5-difluor-nicotinamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-5,6-dicloro-nicotinamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2,6-difluor-nicotinamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-ciano-nicotinamida  
 65 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-bromo-piridina-2-carboxílico



- N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida  
 N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-2-metoxi-nicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metoxipicolinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-cianopicolinamida  
 5 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-fluornicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-cloropiridazina-3-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-(piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-cloronicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoracetamida  
 10 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-cloropirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-metoxipirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida  
 (S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida  
 15 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-cloro-2-fluorbenzamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2,4-diclorobenzamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-cloro-2-metoxibenzamida  
 (S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(4-cianofenil)benzamida  
 (S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(4-etilfenil)benzamida  
 20 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 4-cloro-bencilo  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 4-metoxi-fenilo  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-carbamato de 3-trifluormetil-fenilo  
 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(5-cloro-pirimidin-2-il)-urea  
 25 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-etoxipicolinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-cloro-4-metilpicolinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-cloro-6-metilpicolinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4,6-dimetilpicolinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4,6-dicloropicolinamida  
 30 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-(trifluormetil)pirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-cloropirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-etoxipirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-morfolinopirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-cloro-5-metoxipicolinamida  
 35 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-clorotiofeno-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-3-ciclopropilpropanamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metilpicolinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-metilisonicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-cloroisonicotinamida  
 40 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-cloro-3-fluorisonicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2,6-dicloroisonicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-etilpicolinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-(dimetilamino)-5-isopropiltiazol-4-carboxamida  
 45 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2,6-dimetoxipirimidina-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-tert-butylisonicotinamida  
 50 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-isopropilisonicotinamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2,4'-bipiridina-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-metiltiofeno-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4,5-dimetiltiofeno-2-carboxamida  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-etil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico  
 55 N-(4-(2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)-etil)fenil)-4-clorobenzamida  
 N-(4-(2-((4S,5R)-2-amino-5-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)-etil)fenil)-4-clorobenzamida  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-isopropil-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-etilpirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-4-ciclopropil-2-(trifluormetil)pirimidina-5-carboxamida  
 60 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-etilpirazina-2-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-etiloxazol-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-ciclopropiloxazol-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5-isopropiloxazol-4-carboxamida  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-metil-5-(trifluormetil)oxazol-4-carboxamida  
 65 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-2-etiloxazol-4-carboxamida

{4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-etoxi-pirazina-2-carboxílico  
 {4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-cloro-6-metoxi-pirimidina-4-

5 {4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico  
 {4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico  
 {4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-etil-pirazina-2-carboxílico  
 (S)-N-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-isopropilpirazina-2-carboxamida o  
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-cloro-6-metoxi-pirimidina-4-carboxílico.

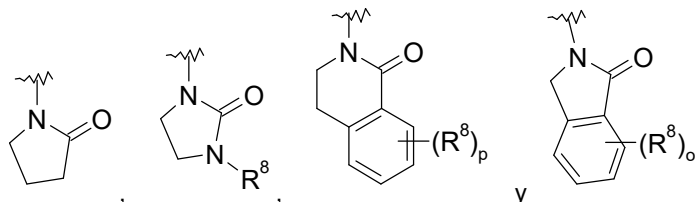
10 9. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 2, en los que X es -CHRCH<sub>2</sub>-.

10. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 9, dichos compuestos son:  
 1-{4-[(S)-1-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-propil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-urea o  
 1-{4-[(S)-1-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-propil]-fenil}-3-(4-trifluormetil-fenil)-urea.

15 11. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 2, en los que X es -O-CHRCH<sub>2</sub>-.

12. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 11, dicho compuesto es la N-{4-[(R)-1-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-2,2,2-trifluor-etoxi]-fenil}-4-cloro-benzamida.

20 13. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 2, en los que -N(R<sup>5</sup>)-C(O)-R<sup>2</sup> se elige entre el grupo formado por



en los que R<sup>8</sup> es hidrógeno, halógeno o arilo opcionalmente sustituido por halógeno.

25 14. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 13, dichos compuestos son:

1-(4-{1-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-ciclopropil]-fenil}-pirrolidin-2-ona  
 1-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3-(4-fluor-fenil)-imidazolidin-2-ona  
 30 (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-5,6-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona  
 2-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-6-cloro-2,3-dihidro-indol-1-ona  
 (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)iso-indolin-1-ona  
 (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona o  
 (S)-2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenil)-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

35 15. Compuestos de la fórmula IB según la reivindicación 3, en los que X es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-.

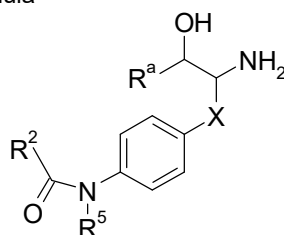
16. Compuestos de la fórmula IB según la reivindicación 15, dicho compuesto es la N-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-3,4-dicloro-bencenosulfonamida.

40 17. Compuestos de la fórmula IC según la reivindicación 4, en los que X es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-.

18. Compuestos de la fórmula IC según la reivindicación 17, dichos compuestos son:  
 4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-N-(4-cloro-fenil)-benzamida o  
 (S)-4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)-N-(5-etil-piridin-2-il)benzamida.

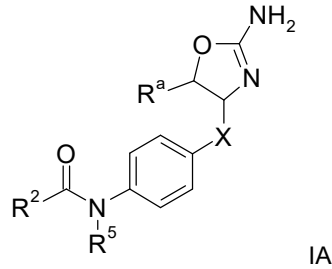
45 19. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



50 con bromuro de cianógeno

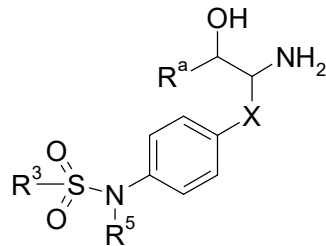
para obtener un compuesto de la fórmula



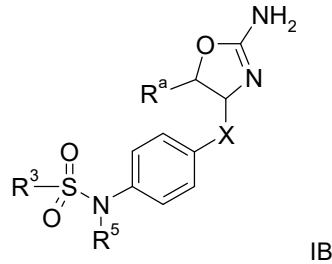
en el que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

5

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



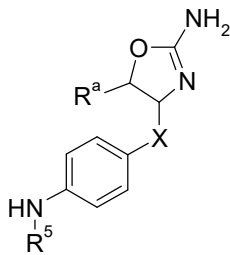
con bromuro de cianógeno para formar un compuesto de la fórmula



10

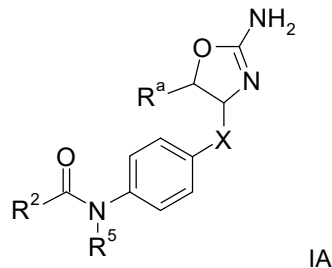
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



15

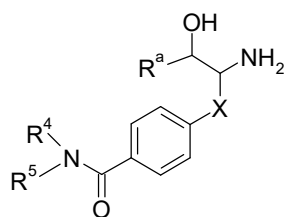
con  $R^2C(O)OH$  o con  $R^2C(O)Cl$  para formar un compuesto de la fórmula



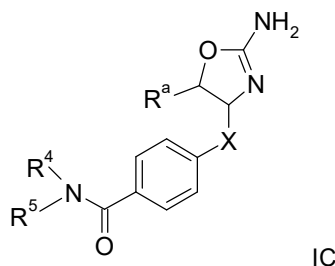
20

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con bromuro de cianógeno  
para generar un compuesto de la fórmula



- 5 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o  
si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.
- 10 20. Composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 18 y un  
vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 15 21. Composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 18 y un  
vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, destinada al tratamiento de la depresión, 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, la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad  
de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la  
hipertensión, el abuso de sustancias, los trastornos metabólicos, 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 malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano  
y los trastornos cardiovasculares.
- 20 22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 18 para el uso como sustancias terapéuticamente  
activas.
- 25 23. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 18 para el uso como sustancias terapéuticamente  
activas destinadas al tratamiento de la depresión, 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, la  
esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la  
enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias, los trastornos  
metabólicos, 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 malfunción de la homeostasis de la  
temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.
- 30 24. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 18 para la fabricación de  
medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la depresión, 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, la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los  
trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de  
sustancias, los trastornos metabólicos, 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  
malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los  
trastornos cardiovasculares.
- 35 40