

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 679**

51 Int. Cl.:

C07D 263/16 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2011** **E 11776154 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015** **EP 2635560**

54 Título: **Derivados dihidrooxazol-2-amina**

30 Prioridad:

02.11.2010 EP 10189624

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

22.12.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

NETTEKOVEN, MATTHIAS;

NORCROSS, ROGER y

POLARA, ALESSANDRA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

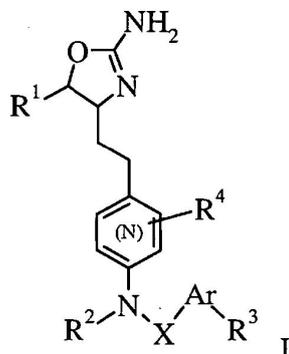
ES 2 554 679 T3

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

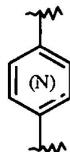
Derivados dihidrooxazol-2-amina

5 La invención se refiere a compuestos de fórmula:



en la que:

- 10 R^1 es hidrógeno o alquilo inferior,
 R^2 es hidrógeno o es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, alquilos inferiores, alquilos inferiores sustituidos con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, S-alquilo inferior, S(O)-alquilo inferior, S(O)₂-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior o cicloalquilo C₃₋₆,
 15 R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, S-alquilo inferior, S(O)-alquilo inferior, S(O)₂-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior o cicloalquilo C₃₋₆,
 R^4 es hidrógeno o alquilo inferior,



20 es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N puede encontrarse en posiciones diferentes,

- X es un enlace o -CH(CF₃)-,
 Ar es arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más R³,

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

La invención incluye todas las mezclas racémicas, la totalidad de sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes. Además, todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I también se encuentran comprendidas en la presente invención.

30 Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula I presentan una buena afinidad para los receptores asociados a amina traza (RAAT), especialmente RAAT1. Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos tales como la esquizofrenia; enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson; trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y trastornos metabólicos tales como trastornos de la alimentación, la diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad y dislipemia; trastornos del consumo y asimilación de la energía; trastornos y funcionamiento incorrecto de la homeostasis térmica del cuerpo, trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.

40 El documento n° WO 2008/092785 describe dihidrooxazol-2-amina con actividad sobre el modulador de RAAT1. Dicho documento es totalmente silencioso sobre si la sustitución Ar es arilo o heteroarilo, tal como en la presente invención.

45 Algunos de los efectos fisiológicos (es decir, efectos cardiovasculares, hipotensión, inducción de la sedación) que han sido informados para compuestos que pueden unirse a receptores adrenérgicos (documentos n° WO02/076950 y n° WO97/12874 o patente EP n° 0717 037) pueden considerarse efectos secundarios no deseables en el caso de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tal como se ha indicado

anteriormente. Por lo tanto, resulta deseable obtener medicamentos que presenten selectividad para los receptores de RAAT1 frente a los receptores adrenérgicos. Los objetivos de la presente invención muestran selectividad para los receptores de RAAT1 sobre los receptores adrenérgicos, en particular una buena selectividad frente a los receptores adrenérgicos alfa1 y alfa2 humanos y de rata.

5 Las aminas biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina e histamina) desempeñan una función importante como neurotransmisores en los sistemas nerviosos central y periférico [1]. Su síntesis y almacenamiento, así como su degradación y recaptación tras la liberación, se encuentran estrechamente reguladas. Es conocido que un desequilibrio de los niveles de las aminas biogénicas es responsable de alteraciones de la función cerebral en muchas condiciones patológicas [2-5]. Una segunda clase de compuestos amina endógenos, las denominadas aminas traza (AT) se solapa significativamente con las aminas biogénicas clásicas en su estructura, metabolismo y localización subcelular. Entre las AT se incluyen la p-tiramina, la β -feniletilamina, la triptamina y la octopamina, y se encuentran presentes en el sistema nervioso de los mamíferos a niveles generalmente más bajos que las aminas biogénicas clásicas [6].

15 Su desregulación se ha asociado a diversas enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión [7] y a otras condiciones como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, la cefalea de migraña, la enfermedad de Parkinson, el abuso de sustancias y los trastornos de la alimentación [8,9].

20 Durante mucho tiempo los receptores específicos de las AT habían sido sólo planteados como hipótesis a partir de sitios de alta afinidad de unión a AT anatómicamente discretos en el SNC del ser humano y otros mamíferos [10,11]. De acuerdo con lo anterior, se cree que los efectos farmacológicos de las AT están mediados por la bien conocida maquinaria de las aminas biogénicas clásicas, induciendo su liberación, inhibiendo su recaptación o "reaccionando cruzadamente" con sus sistemas de receptores [9,12,13]. Esta vista cambió significativamente con la reciente identificación de varios miembros de una nueva familia de receptores RAPG, los receptores asociados a aminas traza (AART) [7,14]. Existen 9 genes de AART en el ser humano (incluyendo 3 pseudogenes) y 16 genes en el ratón (incluyendo 1 pseudogén). Los genes de AART no contienen intrones (con una excepción, AART2 contiene 1 intrón) y se encuentran localizados en posiciones contiguas en el mismo segmento cromosómico. La relación filogenética de los genes de receptor, de acuerdo con la comparación en profundidad de similitudes de farmacóforos de RAPG y los datos farmacológicos, sugiere que estos receptores forman tres subfamilias diferentes [7,14]. AART1 se encuentra en la primera subclase de cuatro genes (AART1-4) altamente conservados en el ser humano y los roedores. Los AT activan el AART1 a través de los G α . La desregulación de los AT se ha demostrado que contribuye a la etiología de diversas enfermedades, tales como la depresión, la psicosis, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, el abuso de sustancias, la enfermedad de Parkinson, la cefalea de migraña, los trastornos de la alimentación, los trastornos metabólicos y, por lo tanto, los ligandos de AART1 presentan un potencial elevado para el tratamiento de estas enfermedades.

Por lo tanto, hay un amplio interés en incrementar el conocimiento sobre los receptores asociados a aminas traza.

40 Referencias utilizadas:

- 1 Deutch, A.Y. and Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. In *Fundamental Neuroscience* (2nd edn) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L, and Squire, L.R., eds.), pp. 193-234, Academic Press;
- 2 Wong, M.L. and Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;
- 3 Carlsson, A. *et al.* (2001) Interactions between monoaminas, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260; 4 Tuite, P. and Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352,
- 5 Castellanos, F.X. and Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628;
- 6 Usdin, Earl; Sandler, Merton; Editors. *Psychopharmacology Series, Vol. 1: Trace Aminas and the Brain*. [Proceedings of a Study Group at the 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico] (1976);
- 7 Lindemann, L. and Hoener, M. (2005) A renaissance in trace aminas inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281;
- 8 Branchek, T.A. and Blackburn, T.P. (2003) Trace amina receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;
- 9 Premont, R.T. *et al.* (2001) Following the trace of elusive aminas. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;
- 10 Mousseau, D.D. and Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamina binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291;
- 11 McCormack, J.K. *et al.* (1986) Autoradiographic localization of tryptamina binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101;
- 12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace aminas from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamina oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;

13 Parker, E.M. and Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amfetamina, feniletilamina and related drugs on dopamina efflux, dopamina uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210;
 14 Lindemann, L. *et al.* (2005) Trace amina associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.

5 Son objetos de la presente invención nuevos compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, su utilización para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados a aminas traza, su preparación y los medicamentos basados en un compuesto según la invención en el control o prevención de enfermedades tales como la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos tales como la esquizofrenia; las enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson; los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y trastornos metabólicos tales como trastornos de la alimentación, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad y la dislipemia; los trastornos del consumo y asimilación de la energía; los trastornos y el funcionamiento incorrecto de la homeostasis térmica del cuerpo, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y los trastornos cardiovasculares.

20 Las indicaciones preferentes de 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 déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene entre 1 y 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferentes son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alcoxi inferior" se refiere a un grupo en el que el residuo alquilo es tal como se ha definido anteriormente y se encuentra unido mediante un átomo de oxígeno.

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior sustituido con halógeno" se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alcoxi inferior sustituido con halógeno" se refiere a un grupo en el que el residuo alquilo es tal como se ha definido anteriormente y se encuentra unido mediante un átomo de oxígeno y en el que por lo menos un átomo de hidrógeno es sustituido por halógeno.

35 El término "halógeno" se refiere a cloro, yodo, flúor y bromo.

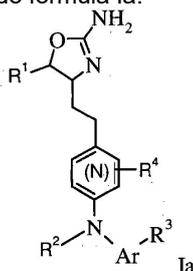
El término "cicloalquilo" es un anillo alquileno que contiene entre 3 y 6 átomos anulares de carbono.

40 El término "arilo" se refiere a un anillo aromático de carbonos, tal como el anillo fenilo o naftilo, preferentemente el anillo fenilo.

45 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático de 6 elementos o a un anillo bicíclico de 10 miembros, que puede comprender 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, tales como piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o quinolinilo. Son grupos heteroarilo preferentes, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o quinolinilo.

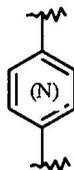
50 La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" comprende sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula Ia:



55 R¹ es hidrógeno o alquilo inferior,

- R² es hidrógeno o es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, S-alquilo inferior, S(O)-alquilo inferior, S(O)₂-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior o cicloalquilo C₃₋₆,
- R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, S-alquilo inferior, S(O)-alquilo inferior, S(O)₂-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior o cicloalquilo C₃₋₆,
- R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior,



es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N puede encontrarse en posiciones diferentes,

Ar es arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más R³,

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

Un grupo de compuestos de fórmula la son aquellos en los que Ar es arilo, seleccionado de entre fenilo o naftilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

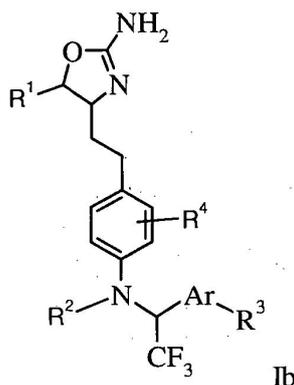
- (S)-4-(4-(naftalén-1-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
- (S)-4-(4-(8-cloronaftalén-1-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
- (S)-4-[2-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina,
- (S)-4-[2-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina,
- (S)-4-[2-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina,
- (S)-4-[2-[4-(4-metoxi-fenilamino)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina,
- (S)-4-(4-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
- (S)-4-[2-(4-fenilamino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina,
- (S)-4-(4-(p-tolilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina o
- (S)-4-(4-(3,4-diclorofenilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina.

Un grupo adicional de compuestos dados a conocer en la fórmula la son aquellos en los que Ar es heteroarilo, seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o quinolinilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- (S)-4-(4-(quinolín-8-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
- (S)-4-(4-(5-fluoropiridín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
- (S)-4-(4-(6-metilquinolín-8-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-cloro-piridín-2-il)-amina,
- 6-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-nicotinonitilo,
- (S)-4-(4-(6-(trifluorometil)pirimidín-4-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-fluoro-pirimidín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(3-fluoro-piridín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-fluoro-piridín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-trifluorometil-piridín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-metil-pirimidín-4-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-metil-piridín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-trifluorometil-piridín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-pirazín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-piridín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-metil-piridín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-metoxi-piridín-2-il)-amina,
- 6-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-pirazín-2-carbonitrilo,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-pirimidín-4-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-metoxi-pirimidín-4-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(2-metil-pirimidín-4-il)-amina,
- (S)-4-(4-(pirimidín-4-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina, hidrocioruro,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-metoxi-pirimidín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-etil-pirimidín-2-il)-amina,
- {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-metoxi-pirimidín-2-il)-amina,
- 5-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-pirazín-2-carbonitrilo

- 5 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-trifluorometil-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(3-cloro-pirazín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-4-trifluorometil-piridín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-metil-pirazín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-2-metoxi-pirimidín-4-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-metilsulfanil-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-metil-pirimidín-2-il)-amina,
 1-(2-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-pirimidín-5-il)-etanona,
 10 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-metil-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-propil-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(2-cloro-pirimidín-5-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-bromo-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-ciclopropil-pirimidín-2-il)-amina,
 15 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-etoxi-pirimidín-2-il)-amina,
 (S)-4-(4-(5-(trifluorometil)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (S)-4-(4-(5-*tert*-butilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (S)-4-(4-(5-(pentán-3-il)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 20 (S)-4-(4-(5-ciclobutilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (S)-4-(4-(5-isopropilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-fenil}-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina, o
 (S)-4-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina.

25 Una realización adicional son compuestos de fórmula Ib:



- R¹ es hidrógeno o alquilo inferior,
 R² es hidrógeno o es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, S-alquilo inferior, S(O)-alquilo inferior, S(O)₂-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior o cicloalquilo C₃₋₆,
 R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, S-alquilo inferior, S(O)-alquilo inferior, S(O)₂-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior o cicloalquilo C₃₋₆,
 R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior,

30 es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N puede encontrarse en posiciones diferentes,

Ar es arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más R³,

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

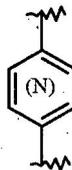
35 Un grupo de compuestos de fórmula Ib son aquellos en los que Ar es arilo, seleccionado de entre fenilo o naftilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 40 (4S)-4-(4-(1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (mezcla 1:1 de epímeros),
 (+)-(S)-4-(4-((S)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (-)-(S)-4-(4-((R)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (4S)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-fluorofenil)etilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina o
 (4S)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina.

Un grupo de compuestos de fórmula Ib son aquellos en los que Ar es heteroarilo, seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o quinolinilo.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula I, en la que:

5

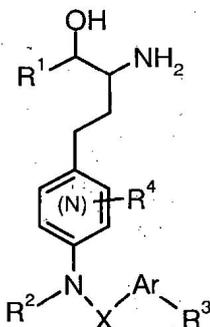


es piridinilo, por ejemplo el compuesto {5-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-piridin-2-il)-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina.

10

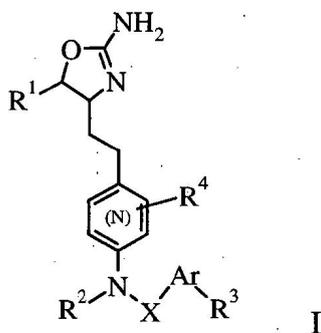
Los presentes compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos descritos a continuación, comprendiendo los procedimientos:

a) ciclizar un compuesto de fórmula:



15

con bromuro de cianógeno (BrCN), produciendo un compuesto de fórmula:



20

en la que los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, Ar y X son tal como se ha indicado anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los esquemas 1 a 5 siguientes y en la descripción para la preparación de los compuestos específicos 1 a 75. El experto en la materia posee los conocimientos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan el significado proporcionado anteriormente en la presente memoria a menos que se indique lo contrario.

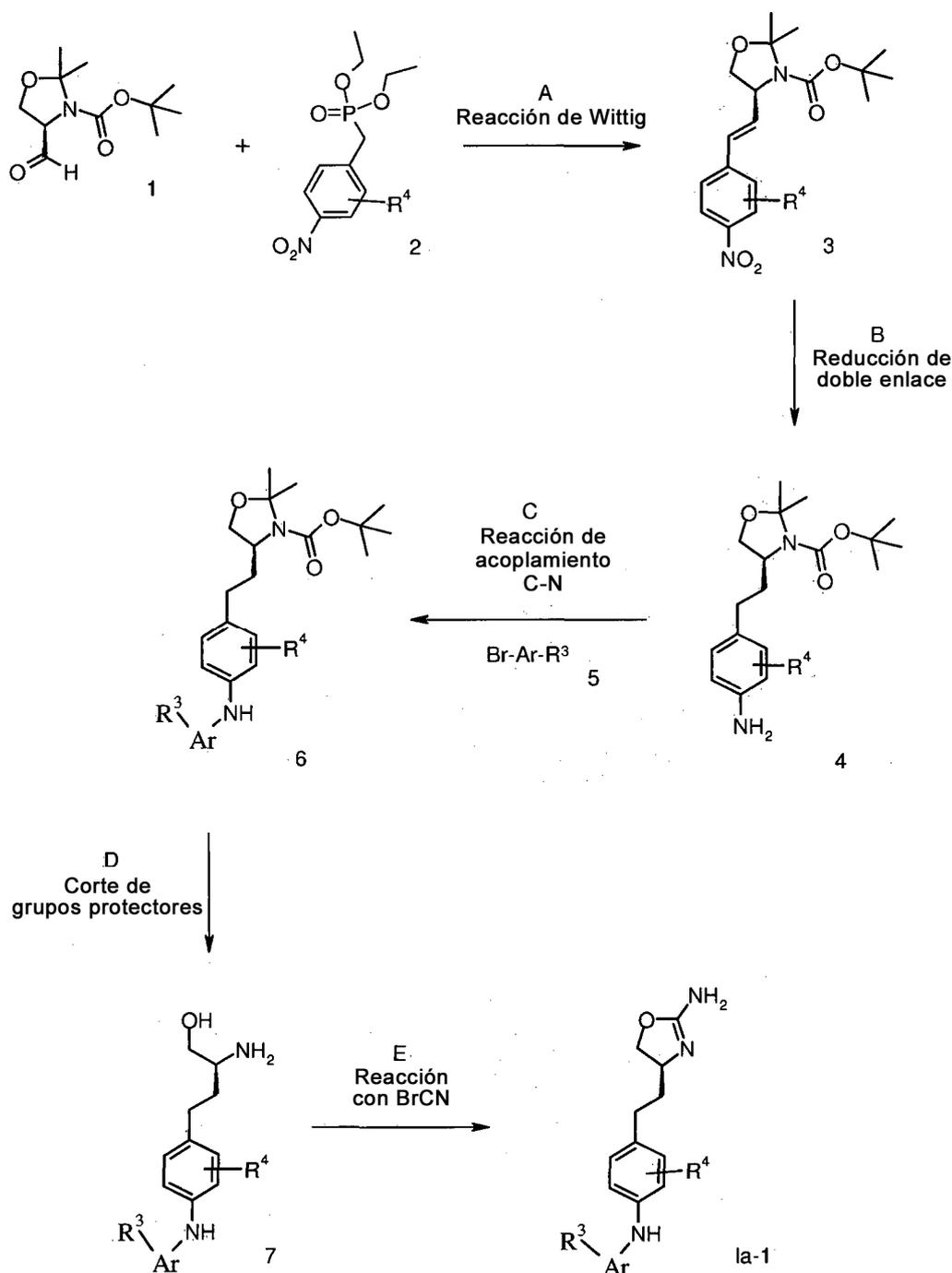
30

35

En mayor detalle, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por el experto en la materia. La secuencia de reacción no se encuentra limitada a la mostrada en los esquemas 1 a 5; sin embargo, según las materias primas y su reactividad respectiva, la secuencia de etapas de reacción puede alterarse libremente. Las materias primas se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los proporcionados posteriormente, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica.

Procedimiento general

Esquema 1



5 R³, R⁴ y Ar son tal como se ha indicado anteriormente.

10 **Etapa A:** la reacción de Wittig entre el aldehído 1 (CAS nº 95715-87-0) y el éster de fosfonato de ácido 2(4-nitrobenzil)-fosfónico dietil-éster [CAS nº 2609-49-6] o el dietil-éster de ácido (3-metil-4-nitrobenzil)-fosfónico [CAS nº 873458-20-9]) puede llevarse a cabo mediante la utilización de una base tal como NaH, KOtBu, NaOMe, NaOEt, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS o LDA en un solvente tal como THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre -78°C y 80°C durante 15 minutos a 8 horas y, en caso apropiado, la adición opcional de un éter corona para la generación de iluro seguido de la condensación del iluro con el compuesto carbonilo en el mismo solvente a una temperatura de entre 0°C y 80°C

5 durante 1 a 24 horas. Alternativamente, la base, el compuesto carbonilo y el éter corona opcional pueden añadirse a la mezcla de reacción simultáneamente sin preformación del iluro a temperaturas de entre -78°C y 80°C. Las condiciones preferentes son la formación de iluro a -78°C utilizando LDA (preparado in situ a partir del tratamiento de N,N-diisopropilamina con n-BuLi) como base y THF como solvente, haciendo reaccionar el éster de ácido fosfónico durante 1 hora a -78°C, seguido de la condensación con el componente carbonilo y calentando hasta la temperatura ambiente durante la noche.

10 *Etapa B:* la reducción del alqueno **3** con la reducción concomitante del grupo nitro puede llevarse a cabo mediante hidrogenación con hidrógeno bajo presión normal o elevada o mediante hidrogenación de transferencia utilizando formato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógenos, con un catalizador tal como PtO₂, Pd-C o níquel de Raney en solventes tales como MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF o mezclas de los mismos. Las condiciones preferentes son formato amónico en presencia de paladio sobre carbono en MeOH a 50°C durante 1 hora.

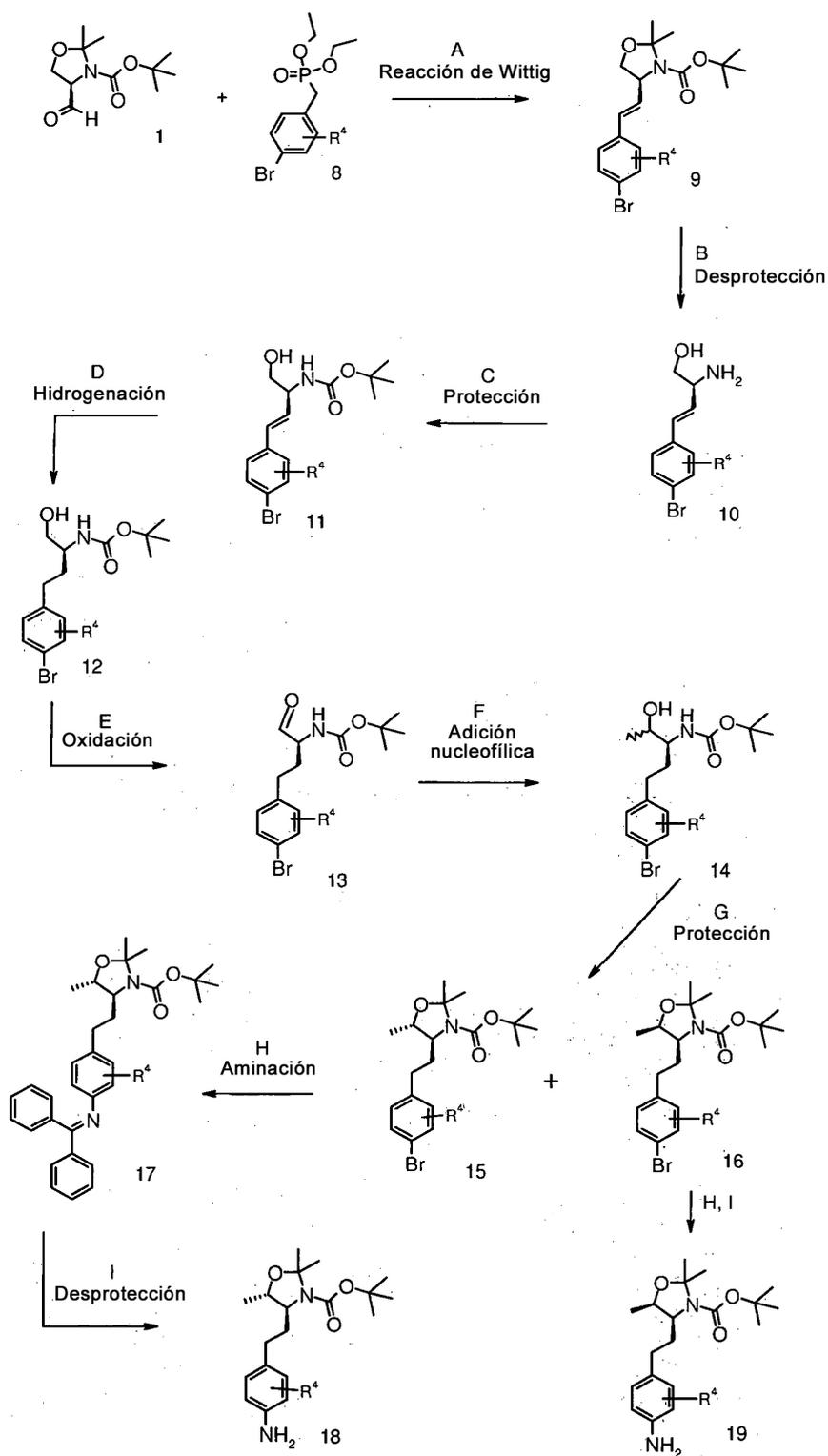
15 *Etapa C:* la formación de enlaces C-N puede llevarse a cabo mediante tratamiento de la amina de arilo **4** con bromuro de arilo **5** en presencia de un catalizador de paladio o cobre, un ligando y una base en solventes tales como dioxano, DME, THF, tolueno, DMF y DMSO a temperaturas elevadas, por ejemplo utilizando una reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por paladio. Las condiciones preferentes son el complejo catalítico de tris(dibencilidén-acetona)dipaladio-cloroformo, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantfos) catalítico y carbonato de cesio en dioxano en un tubo sellado bajo calentamiento a 110°C durante la noche según una modificación del procedimiento de van Leeuwen y colaboradores (Tetrahedron Lett. 40:3789-3790, 1999). Son condiciones preferentes alternativas, el acetato de paladio (II) catalítico, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) catalítico y carbonato de potasio en tolueno en un tubo sellado bajo calentamiento a 110°C durante 1 hora siguiendo el procedimiento de Dommissé y colaboradores (Tetrahedron 57:7027-7034, 2001).

25 *Etapa D:* el corte simultáneo de los grupos protectores del aminoalcohol de **6** puede llevarse a cabo con un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un solvente tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C. Las condiciones preferentes son CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80 °C durante 2 horas o HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante 2 horas.

30 *Etapa E:* la ciclización del aminoalcohol **7** en la 2-aminooxazolina correspondiente **1a-1** puede llevarse a cabo mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como solvente y K₂CO₃ como base a t.a. durante la noche, o mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como solvente y acetato sódico como base a una temperatura de entre 0°C y la t.a. durante la noche, seguido del tratamiento con solución acuosa de amonio a temperatura ambiente durante 1 hora.

Las condiciones preferentes son metanol como solvente y acetato sódico como base a t.a. durante la noche seguido de tratamiento con solución acuosa de amonio a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 2



5 **Etapa A:** la reacción de Wittig entre el aldehído **2** (CAS nº 95715-87-0) y el dietil-éster de ácido (4-bromobencil)-fosfónico **8** (CAS nº 38186-51-5) puede llevarse a cabo mediante la utilización de una base tal como NaH, KOtBu, NaOMe, NaOEt, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS o LDA en un solvente tal como THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre -78°C y 80°C durante 15 minutos a 8 horas y, en caso apropiado, la adición opcional de un éter corona para la generación de iluro seguido de la condensación del iluro con el compuesto carbonilo en el mismo solvente a una temperatura de entre 0°C y 80°C durante 1 a 24 horas. Alternativamente, la base, el compuesto carbonilo y el éter corona opcional pueden añadirse a

la mezcla de reacción simultáneamente sin preformación del iluro a temperaturas de entre -78°C y 80°C. Las condiciones preferentes son la formación de iluro a -78°C utilizando LDA (preparado *in situ* a partir del tratamiento de N,N-diisopropilamina con n-BuLi) como base y THF como solvente, haciendo reaccionar el éster de ácido fosfónico durante 1 hora a -78°C, seguido de la condensación con el componente carbonilo y calentando hasta la temperatura ambiente durante la noche.

5

Etapa B: el corte simultáneo de los grupos protectores del aminoalcohol de **9** que proporciona el aminoalcohol **10** puede llevarse a cabo con un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un solvente tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a a una temperatura de entre 0°C y 80°C. Las condiciones preferentes son CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80 °C durante 3 horas.

10

Etapa C: la protección selectiva del grupo amino del aminoalcohol **10** puede llevarse a cabo mediante tratamiento con carbonato de di-*terc*-butilo en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF o TBME. Las condiciones preferentes son N,N-diisopropiletilamina en THF a temperatura ambiente durante la noche.

15

Etapa D: la reducción del enlace olefínico de **11** sin el corte concomitante del enlace arilo-bromo puede llevarse a cabo mediante hidrogenación con hidrógeno bajo presión normal o elevada con un catalizador tal como PtO₂ o Pt/C en solventes tales como MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF o mezclas de los mismos. Las condiciones preferentes son platino al 10% sobre carbono en MeOH a temperatura ambiente durante 3 horas.

20

Etapa E: la oxidación del alcohol **12** en el aldehído correspondiente **13** puede llevarse a cabo utilizando reactivos de oxidación derivados de DMSO, por ejemplo DMSO activado mediante la utilización de cloruro de oxalilo con el tratamiento posterior con trietilamina según el método de Swern, o DMSO activado mediante la utilización de complejo de trióxido de azufre-piridina en presencia de trietilamina según el método de Doering. Las condiciones preferentes son complejo de trióxido de azufre-piridina y trietilamina en DMSO a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente durante 30 minutos.

25

30

Etapa F: la adición nucleofílica de un grupo metilo al aldehído **13** puede llevarse a cabo mediante la reacción con un reactivo organometálico, tal como cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio o metil-litio. La reacción se lleva a cabo en solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF o TBME. Las condiciones preferentes son bromuro de metilmagnesio en una mezcla de THF y éter dietílico a 0°C y después a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción proporciona el alcohol **14** como mezcla de epímeros que necesitan separarse en esta etapa.

35

Etapa G: la protección del alcohol **14** como amina cíclica puede llevarse a cabo mediante el tratamiento con 2,2-dimetoxipropano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido canforsulfónico. La reacción puede llevarse a cabo utilizando un exceso de 2,2-dimetoxipropano como solvente, o en presencia de cosolventes no próticos adicionales, tales como solventes halogenados como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF o TBME. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, tal como la temperatura de reflujo del solvente. Las condiciones preferentes son ácido p-toluenosulfónico en diclorometano a temperatura ambiente durante la noche. La reacción proporciona los productos epiméricos **15** y **16**, que pueden separarse fácilmente mediante cromatografía en esta etapa.

40

45

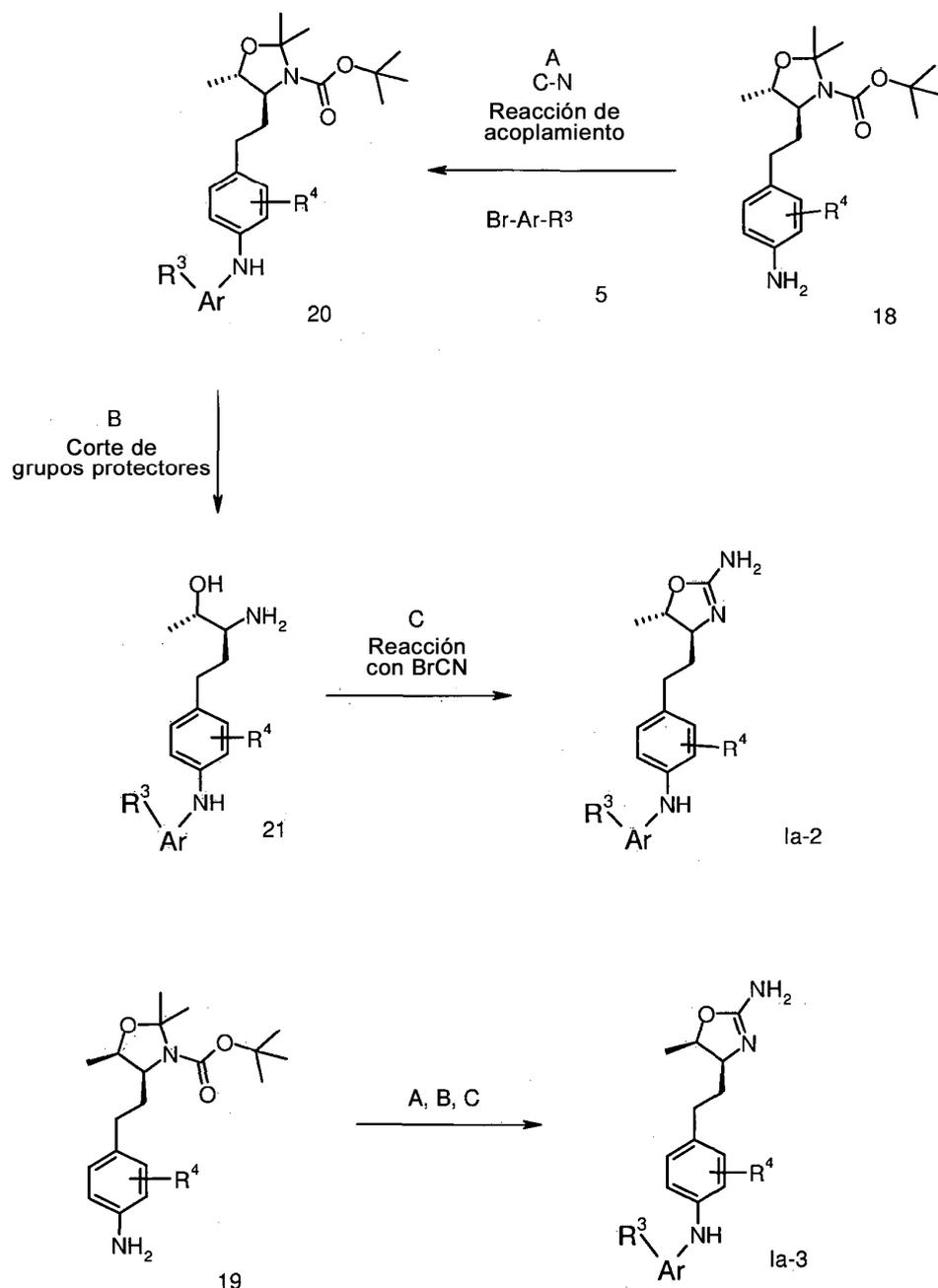
Etapa H: la formación de enlaces C-N para proporcionar la imina **17** puede llevarse a cabo mediante reacción de acoplamiento entre el bromuro de arilo **15** y difenilmetanimina en presencia de un catalizador de paladio o cobre, un ligando y una base en solventes tales como dioxano, DME, THF, tolueno y DMF a temperaturas elevadas. Las condiciones preferentes son Pd₂(dba)₃, BINAP y *terc*-butóxido sódico en tolueno a 100°C durante la noche.

50

Etapa I: la desprotección de la imina **17** que proporciona anilina **18** puede llevarse a cabo mediante hidrogenación con hidrógeno bajo presión normal o elevada o mediante hidrogenación de transferencia utilizando formato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógenos, con un catalizador tal como PtO₂, Pt/C o Pd/C en solventes tales como MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF o mezclas de los mismos. Las condiciones preferentes son paladio al 10% sobre carbono en formato amónico en MeOH a 60°C durante 1 hora. El bromuro de arilo **16** puede convertirse en anilina **19** siguiendo una secuencia similar de etapas de reacción **H** e **I**.

55

60

Esquema 3

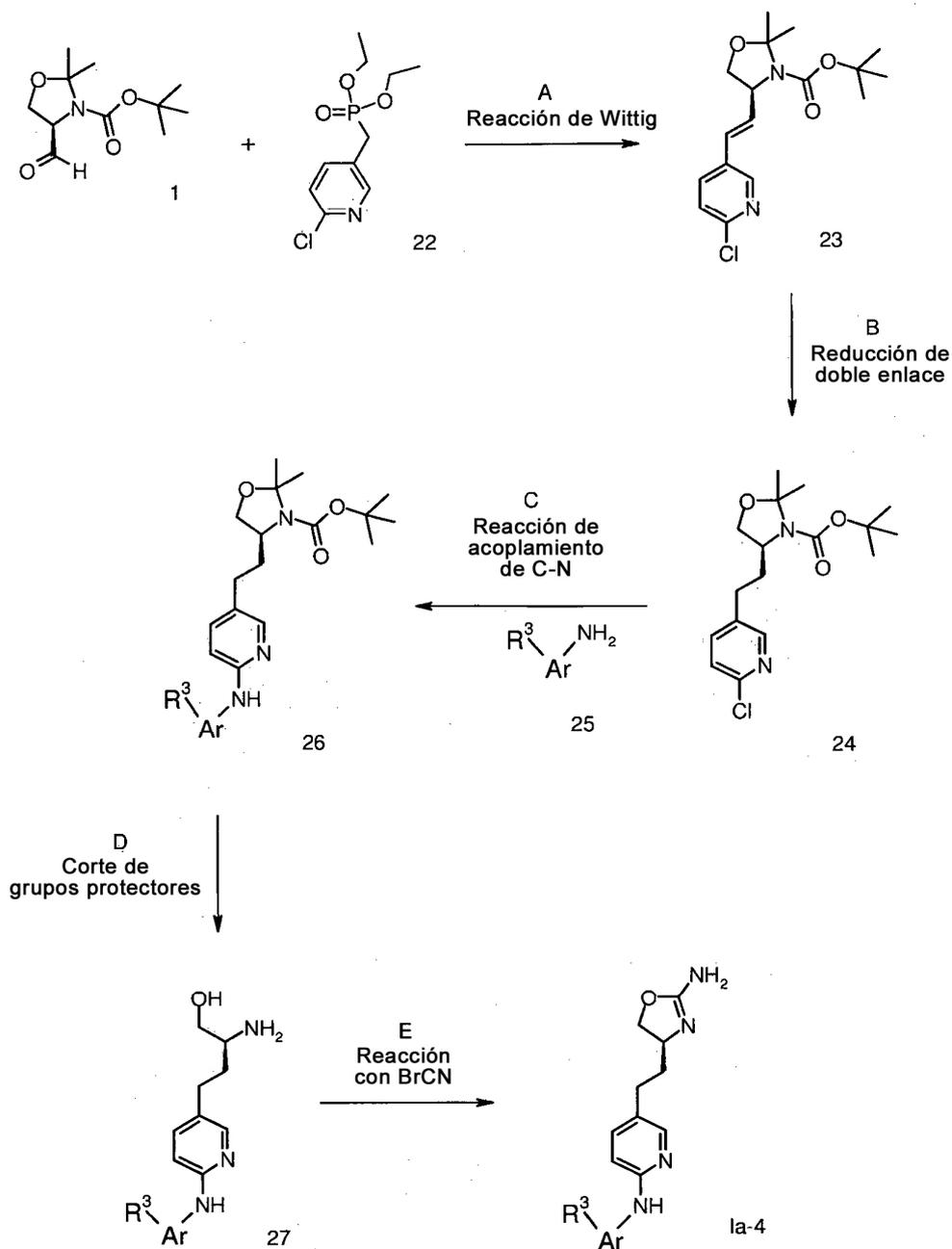
Etapa A: la formación de enlaces C-N puede llevarse a cabo mediante tratamiento de la amina de arilo **18** con bromuro de arilo **5** en presencia de un catalizador de paladio o cobre, un ligando y una base en solventes tales como dioxano, DME, THF, tolueno, DMF y DMSO a temperaturas elevadas, por ejemplo utilizando una reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por paladio.

Las condiciones preferentes son el complejo catalítico de tris(dibencilidén-acetona)dipaladio-cloroformo, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (Xantfos) catalítico y carbonato de cesio en dioxano en un tubo sellado bajo calentamiento a 110°C durante la noche según una modificación del procedimiento de van Leeuwen y colaboradores (Tetrahedron Lett. 40:3789-3790, 1999). Son condiciones preferentes alternativas, el acetato de paladio (II) catalítico, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (BINAP) catalítico y carbonato de potasio en tolueno en un tubo sellado bajo calentamiento a 110°C durante 1 hora según el procedimiento de Dommissse y colaboradores (Tetrahedron 57:7027-7034, 2001).

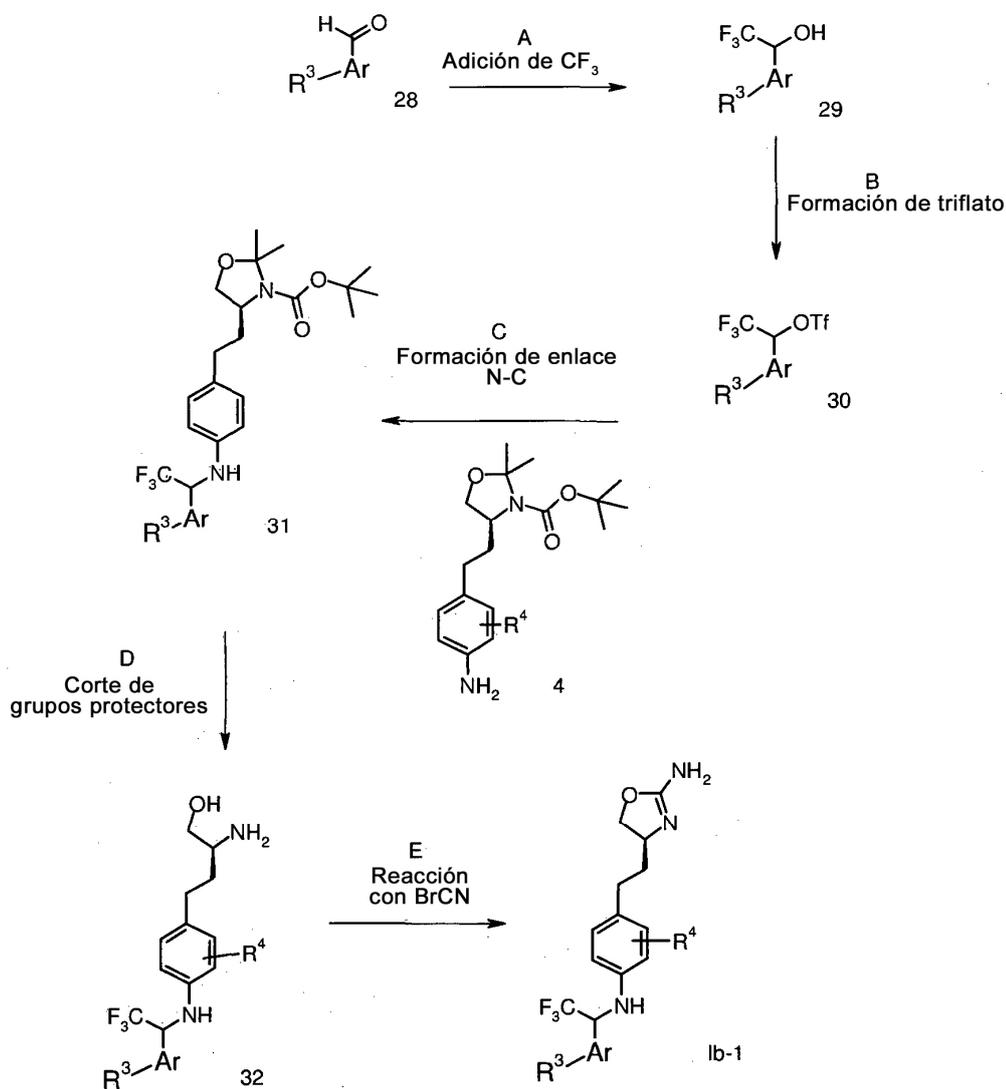
Etapa B: el corte simultáneo de los grupos protectores del aminoalcohol o **20** puede llevarse a cabo con un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un solvente tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C. Las condiciones preferentes son CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80°C durante 2 horas o HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante 2 horas.

Etapa C: la ciclización del aminoalcohol **21** en la 2-aminooxazolina correspondiente **la-2** puede llevarse a cabo mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como solvente y K₂CO₃ como base a t.a. durante la noche, o mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como solvente y acetato sódico como base a una temperatura de entre 0°C y la t.a. durante la noche, seguido del tratamiento con solución acuosa de amonio a temperatura ambiente durante 1 hora. Las condiciones preferentes son metanol como solvente y acetato sódico como base a t.a. durante la noche seguido de tratamiento con solución acuosa de amonio a temperatura ambiente durante 1 hora. La amina **19** puede convertirse en 2-aminooxazolina **la-3** siguiendo una secuencia similar de etapas de reacción **A**, **B** y **C**.

Esquema 4



- 5 *Etapa A:* la reacción de Wittig entre el aldehído **1** (CAS nº 95715-87-0) y el éster de fosfonato **22** (dietil-éster de ácido 6-cloro-piridín-3-ilmetil)-fosfónico [CAS nº 561066-65-7]) puede llevarse a cabo mediante la utilización de una base tal como NaH, KOtBu, NaOMe, NaOEt, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS o LDA en un solvente tal como THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre -78°C y 80°C durante 15 minutos a 8 horas y, en caso apropiado, la adición opcional de un éter corona para la generación de iluro seguido de la condensación del iluro con el compuesto carbonilo en el mismo solvente a una temperatura de entre 0°C y 80°C durante 1 a 24 horas. Alternativamente, la base, el compuesto carbonilo y el éter corona opcional pueden añadirse a la mezcla de reacción simultáneamente sin preformación del iluro a temperaturas de entre -78°C y 80°C.
- 10 Las condiciones preferentes son la formación de iluro a -78°C utilizando LDA (preparado *in situ* a partir del tratamiento de N,N-diisopropilamina con n-BuLi) como base y THF como solvente, haciendo reaccionar el éster de ácido fosfónico durante 1 hora a -78°C, seguido de la condensación con el componente carbonilo y calentando hasta la temperatura ambiente durante la noche.
- 15 *Etapa B:* la reducción del alqueno **23** sin la reducción concomitante del grupo cloro puede llevarse a cabo mediante hidrogenación con hidrógeno bajo presión normal o elevada con un catalizador tal como PtO₂ o Pt-C en solventes tales como MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF o mezclas de los mismos. Las condiciones preferentes son la hidrogenación en presencia de platino sobre carbono como catalizador con MeOH como solvente a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 15 minutos.
- 20 *Etapa C:* la formación de enlaces C-N puede llevarse a cabo mediante tratamiento del cloruro de arilo **24** con amina de arilo **5** en presencia de un catalizador de paladio o cobre, un ligando y una base en solventes tales como dioxano, DME, THF, tolueno, DMF y DMSO a temperaturas elevadas, por ejemplo utilizando una reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por paladio. Las condiciones preferentes son el complejo catalítico de tris(dibencilidén-acetona)dipaladio-cloroformo, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantfos) catalítico y carbonato de cesio en dioxano en un tubo sellado bajo calentamiento a 100°C durante la noche según una modificación del procedimiento de van Leeuwen y colaboradores (Tetrahedron Lett. 40:3789-3790, 1999).
- 25 *Etapa D:* el corte simultáneo de los grupos protectores del aminoalcohol de **26** puede llevarse a cabo con un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un solvente tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C. Las condiciones preferentes son CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80 °C durante 2 horas o HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante 2 horas.
- 30 *Etapa E:* la ciclización del aminoalcohol **27** en la 2-aminoxazolina correspondiente **1a-4** puede llevarse a cabo mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como solvente y K₂CO₃ como base a t.a. durante la noche, o mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como solvente y acetato sódico como base a una temperatura de entre 0°C y la t.a. durante la noche, seguido del tratamiento con solución acuosa de amonio a temperatura ambiente durante 1 hora. Las condiciones preferentes son metanol como solvente y acetato sódico como base a t.a. durante la noche seguido de tratamiento con solución acuosa de amonio a temperatura ambiente durante 1 hora.
- 40

Esquema 5

5 **Etapa A:** la adición de un grupo trifluorometilo a aldehído aromático **28** puede llevarse a cabo mediante el tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano en presencia de una fuente de iones fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutil-amonio. Las condiciones preferentes son la utilización de THF como solvente a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas.

10 **Etapa B:** la conversión del alcohol **29** en el éster de triflato correspondiente **30** puede llevarse a cabo mediante desprotonación con una base, tal como NaH, K₂OtBu, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS o LDA en solventes orgánicos no próticos, tales como THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos a temperaturas de entre -78°C y 80°C durante 15 minutos a 2 horas, seguido del tratamiento con cloruro de trifluorometano-sulfonilo. Las condiciones preferentes son la desprotonación a temperatura ambiente durante 30 minutos utilizando hidruro sódico como base y éter dietílico como solvente, seguido del tratamiento con cloruro de trifluorometanosulfonilo a temperatura ambiente durante 15 minutos.

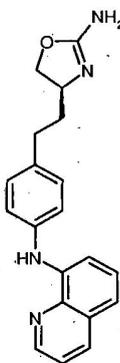
20 **Etapa C:** la formación del enlace C-N puede llevarse a cabo mediante el tratamiento del triflato **30** con amina de arilo **4** en presencia de una base, tal como NaH, K₂OtBu, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS o LDA en solventes orgánicos no próticos, tales como THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos a temperaturas de entre -78°C y 80°C durante 15 minutos a 2 horas, seguido del tratamiento con cloruro de trifluorometano-sulfonilo. Las condiciones preferentes son la desprotonación de la amina **4** a temperatura ambiente

durante 15 minutos utilizando hidruro sódico como base y THF como solvente, seguido del tratamiento con triflato **30** a temperatura ambiente durante la noche.

- 5 *Etapa D:* el corte simultáneo de los grupos protectores del aminoalcohol de **31** puede llevarse a cabo con un ácido mineral tal como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido orgánico CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un solvente tal como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C. Las condiciones preferentes son CF₃COOH en acetonitrilo acuoso a 80 °C durante 2 horas o HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante 2 horas.
- 10 *Etapa E:* la ciclización del aminoalcohol **32** en la 2-aminoxazolina correspondiente **1b-1** puede llevarse a cabo mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como solvente y K₂CO₃ como base a t.a. durante la noche, o mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como solvente y acetato sódico como base a una temperatura de entre 0°C y la t.a. durante la noche, seguido del tratamiento con solución acuosa de amonio a temperatura ambiente durante 1 hora.
- 15 Las condiciones preferentes son metanol como solvente y acetato sódico como base a t.a. durante la noche seguido de tratamiento con solución acuosa de amonio a temperatura ambiente durante 1 hora.

Ejemplo experimental 1:

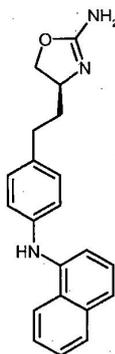
- 20 **(S)-4-(4-(quinolín-8-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**



- 25 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 8-bromo-quinolina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo. EM (IEP): 333,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2:

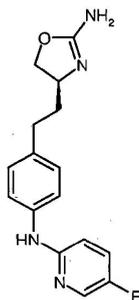
- 30 **(S)-4-(4-(naftalén-1-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**



- 35 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 1-bromo-naftaleno en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanquecino. EM (IEP): 332,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 3:

- (S)-4-(4-(5-fluoropiridín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**

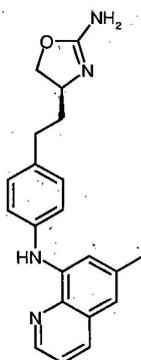


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-bromo-5-fluoropiridina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Aceite amarillo pálido. EM (IEP): 301,2 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 4:

(S)-4-(4-(6-metilquinolín-8-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

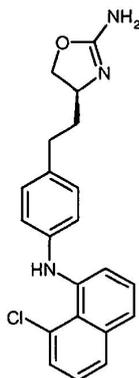


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 8-bromo-6-metil-quinolina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo. EM (IEP): 347,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 5:

(S)-4-(4-(8-cloronaftalén-1-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



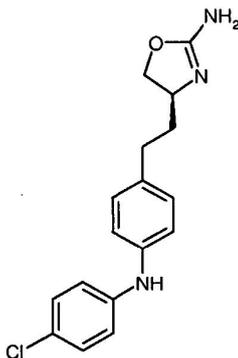
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 1-bromo-8-cloro-naftaleno en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanquecino. EM (IEP): 368,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 366,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 6

25

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



a) terc-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-[(E)-2-(4-nitrofenil)-vinil]-oxazolidín-3-carboxílico

5 A una solución bajo agitación de diisopropilamina (10,9 ml) en THF (350 ml) enfriada a -78°C se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio en hexano (48,3 ml, 1,6 M). Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta 10°C antes de enfriarse nuevamente a -78°C . A continuación, se añadió gota a gota una solución de dietil-éster de ácido (4-nitrobencil)-fosfónico (16,3 g, CAS n° 2609-49-6) en THF (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota durante una hora una solución de *terc*-butil-éster de ácido (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (15,0 g, CAS n° 95715-87-0) en THF (250 ml) y la mezcla seguidamente se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se acidificó mediante la adición de solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. A continuación, la mezcla se lavó secuencialmente con agua y solución hipersalina saturada. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando *terc*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-[(E)-2-(4-nitrofenil)-vinil]-oxazolidín-3-carboxílico (15,9 g, 77%) en forma de un aceite amarillo. EM (IEP): 333 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$), 292 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 277 ($[\text{M}-\text{CH}_3-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 57 ($[\text{C}_4\text{H}_9]^+$).

b) terc-butil-éster de ácido (S)-4-[2-(4-aminofenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico

20 A una suspensión bajo agitación de *terc*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-[(E)-2-(4-nitrofenil)-vinil]-oxazolidín-3-carboxílico (12,0 g) en metanol (500 ml) se añadió formato amónico (32,6 g) y paladio sobre carbono (1,83 g, al 10% en peso) y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. Seguidamente el residuo se introdujo en acetato de etilo y se lavó con agua. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando *terc*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-(4-aminofenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (8,72 g, 79%) en forma de un aceite amarillo. EM (IEP): 321,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

30 c) terc-butil-éster de ácido (S)-4-[2-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico

35 En un tubo de presión, se agruparon *terc*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-(4-aminofenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (0,3 g), 1-bromo-4-clorobenceno (215 mg) y carbonato de cesio (458 mg) con dioxano (3 ml), proporcionando una suspensión amarilla. La mezcla se desgasificó mediante burbujeo a través de argón durante varios minutos. A continuación se añadió Xantfos (32,5 mg) y complejo de tris(dibencilidén-acetona)dipaladio-cloroformo (29,1 mg) y se selló el tubo. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , gradiente: 0% a 100% de EtOAc en hexano), proporcionando *terc*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (228 mg, 57%) en forma de un aceite amarillo. EM (IEP): 432 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}^+$), 430 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{OH}^+$), 376 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{[M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 374 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{[MC}_4\text{H}_8]^+$), 231 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{[C}_6\text{H}_4\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}_2]^+$), 229 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{[C}_6\text{H}_4\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}_2]^+$), 57 ($[\text{C}_4\text{H}_9]^+$).

d) (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol

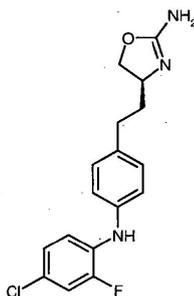
45 A una solución de *terc*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (220 mg) en THF (3 ml) en un tubo de presión se añadió solución de HCl (2,55 ml, solución 4 M en dioxano). Se selló el tubo y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en solución acuosa 1 M de NaOH y se extrajo con EtOAc. A continuación, se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol (148 mg, cuant.) en forma de un aceite amarillo que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (IEP): 293,0 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$), 291,1 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$).

e) (S)-4-{2-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

5 A una suspensión bajo agitación de (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol (210 mg) y acetato sódico (121 mg) en metanol (5 ml) se añadió gota a gota una solución de bromuro de cianógeno (68 mg) en metanol (0,3 ml). La solución amarilla pálida resultante seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió gota a gota solución acuosa de amonio (0,4 ml, al 25%) y se continuó agitando durante una hora adicional. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/EtOAc/MeOH), proporcionando (S)-4-{2-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (74 mg, 48%) en forma de un sólido amarillo. EM (IEP): 318,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 316,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 7

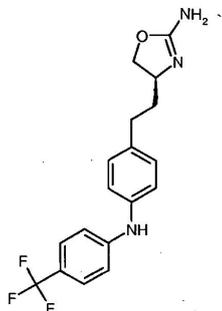
15 (S)-4-{2-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno en lugar de 1-bromo-4-clorobenceno en la etapa c). Sólido blanquecino. EM (IEP): 336,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 334,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 8

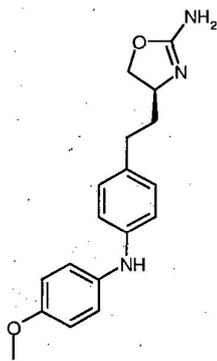
25 (S)-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



30 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno en lugar de 1-bromo-4-clorobenceno en la etapa c). Sólido blanquecino. EM (IEP): 350,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 9

30 (S)-4-{2-[4-(4-metoxi-fenilamino)-fenil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

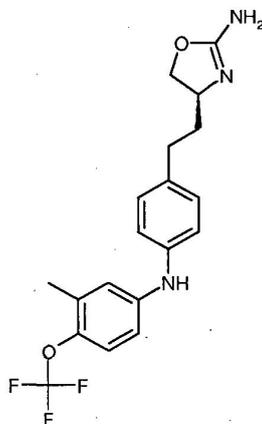


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando 1-bromo-4-metoxibenceno en lugar de 1-bromo-4-clorobenceno en la etapa c). Sólido blanquecino. EM (IEP): 312,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 10:

5

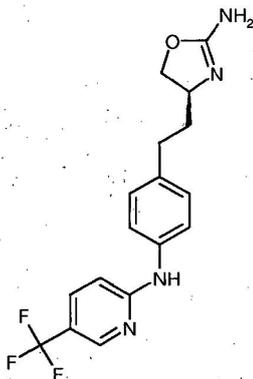
(S)-4-(4-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometoxi)benceno en lugar de 1-bromo-4-clorobenceno en la etapa c). Sólido blanquecino. EM (IEP): 380,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 11:

15 **{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-amina**



20 **a) terc-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-{2-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-ilamino)-fenil]-etil}-oxazolidín-3-carboxílico**

En un tubo de presión, se agruparon *terc*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-(4-aminofenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (100 mg), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (57 mg) y carbonato de cesio (431 mg) con tolueno (1 ml), proporcionando una solución amarilla. La mezcla se desgasificó mediante burbujeo a través de argón durante varios minutos. A continuación se añadió BINAP (12 mg) y acetato de paladio (II) (2 mg) y se selló el tubo. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, gradiente: 0% a 40% de EtOAc en hexano), proporcionando *terc*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-{2-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-ilamino)-fenil]-etil}-oxazolidín-3-carboxílico (55 mg, 38%) en forma de un sólido amorfo amarillo. EM (IEP): 466,3 ([M+H]⁺), 410,2 ([M+H-C₄H₈]⁺), 366,2 ([M+H-C₄H₈-CO₂]⁺).

30 **b) (S)-2-amino-4-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-ilamino)-fenil]-bután-1-ol**

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-{2-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-ilamino)-fenil]-etil}-oxazolidín-3-carboxílico (54 mg) en acetonitrilo (0,5 ml) se añadió agua (1,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,071 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. A continuación se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y solución hipersalina saturada, seguidamente se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando (S)-2-amino-4-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-ilamino)-fenil]-bután-1-ol (38 mg,

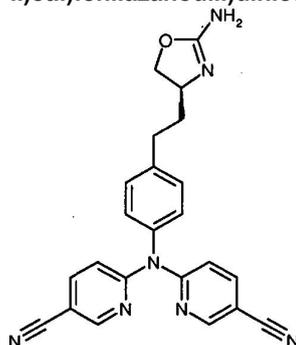
cuant.) en forma de un aceite amarillo que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (IEP): 326,3 ([M+H]⁺).

c) 4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil)-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-amina

- 5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapa e), utilizando (S)-2-amino-4-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-ilamino)-fenil]-bután-1-ol en lugar de (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol. Sólido blanco. EM (IEP): 351,2 ([M+H]⁺).

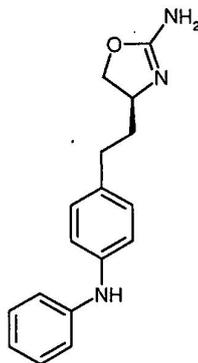
10 **Ejemplo 12:**

(S)-6,6'-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenilazanodiil)dinicotinonitrilo



- 15 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, utilizando 6-cloronicotinonitrilo en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina en la etapa a). Sólido amorfo amarillo. EM (IEP): 410,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13: (S)-4-[2-(4-fenilamino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 a) terc-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-[2-(4-fenilamino-fenil)-etil]-oxazolidín-3-carboxílico
- 25 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapas a)-c), utilizando bromobenceno en lugar de 1-bromo-4-clorobenceno en la etapa c). Aceite amarillo. EM (IEP): 397,2 ([M+H]⁺), 297,3 ([M+H-C₄H₈-CO₂]⁺).

b) (S)-2-amino-4-(4-fenilamino-fenil)-bután-1-ol

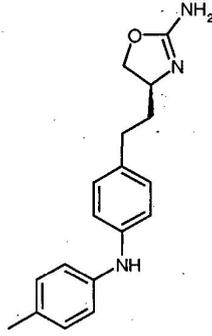
- 30 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, etapa b), utilizando *terc*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-[2-(4-fenilamino-fenil)-etil]-oxazolidín-3-carboxílico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-[2-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-ilamino)-fenil]-etil]-oxazolidín-3-carboxílico. Sólido amarillo. EM (IEP): 257,2 ([M+H]⁺).

c) {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil)-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-amina

- 35 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapa e), utilizando (S)-2-amino-4-(4-fenilamino-fenil)-bután-1-ol en lugar de (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol. Sólido blanquecino. EM (IEP): 282,2 ([M+H]⁺).

40 **Ejemplo 14:**

(S)-4-(4-(*p*-tolilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

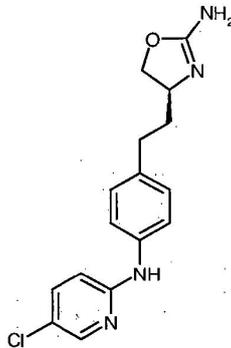


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 1-bromo-4-metilbenceno en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanquecino. EM (IEP): 296,2 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 15:

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



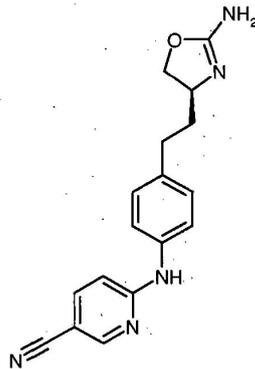
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2,5-dicloropiridina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanquecino. EM (IEP): 319,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H]^+$), 317,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H]^+$).

15

Ejemplo 16:

6-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-nicotinonitrilo



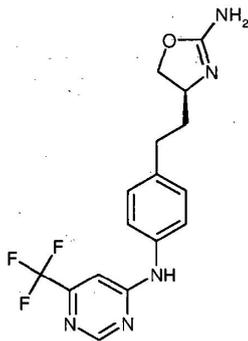
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 6-cloronicotinonitrilo en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanquecino. EM (IEP): 308,2 ($[M+H]^+$).

25

Ejemplo 17:

(S)-4-(4-(6-trifluorometil)pirimidín-4-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

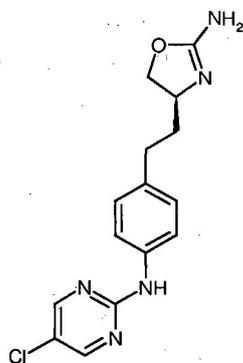


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 352,1 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 18:

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

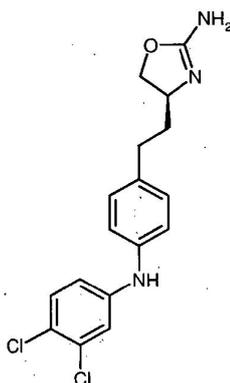


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2,5-dicloropirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 320,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 318,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 19:

(S)-4-(4-(3,4-diclorofenilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

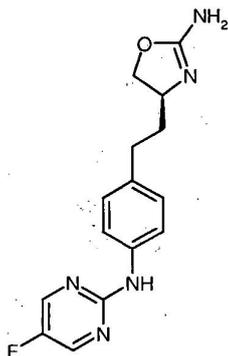


20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 4-bromo-1,2-diclorobenceno en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amorfo incoloro. EM (IEP): 354,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 352,1 ($[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]M+H^+$), 350,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 20:

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-fluoro-pirimidín-2-il)-amina

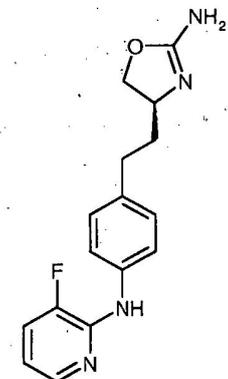


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-5-fluoropirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 302,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 21:

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(3-fluoro-piridín-2-il)-amina

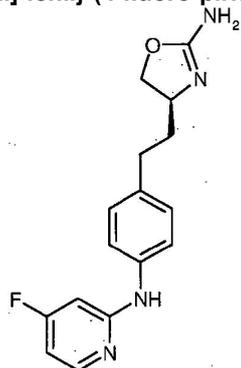


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-3-fluoropiridina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Aceite incoloro. EM (IEP): 301,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 22:

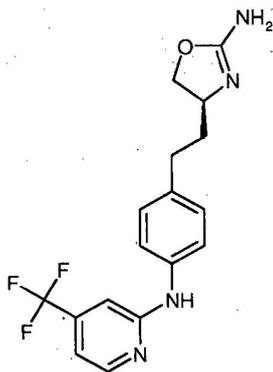
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-fluoro-piridín-2-il)-amina



20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-4-fluoropiridina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo pálido. EM (IEP): 301,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 23:

25 **{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-trifluorometil-piridín-2-il)-amina**

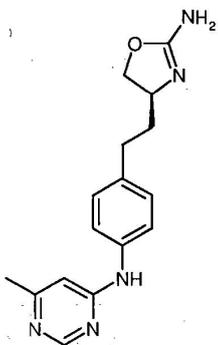


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-4-trifluorometilpiridina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo pálido. EM (IEP): 351,1 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 24:

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

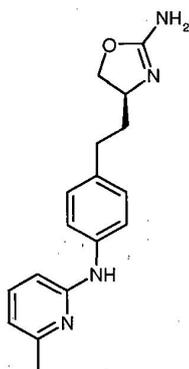


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 4-cloro-6-metilpirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo pálido. EM (IEP): 298,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 25:

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



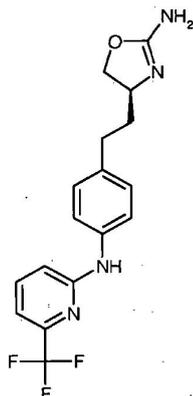
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-6-metilpiridina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo pálido. EM (IEP): 297,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 26:

25

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

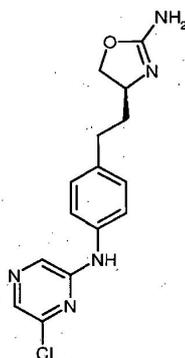


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-6-trifluorometilpiridina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo pálido. EM (IEP): 351,1 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 27:

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

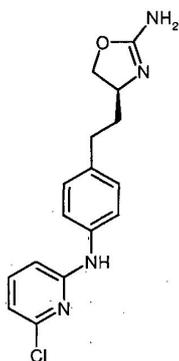


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2,6-dicloropirazina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo. EM (IEP): 320,1 ($[^{31}\text{Cl}]M+H^+$), 318,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 28:

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



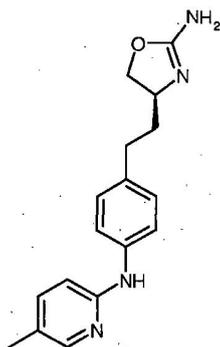
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2,6-dicloropiridina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido incoloro. EM (IEP): 319,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 317,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 29:

25

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-metil-piridín-2-il)-amina

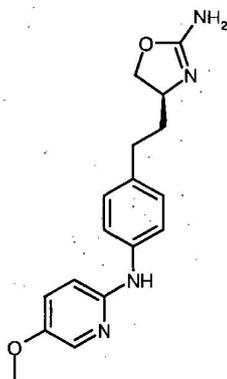


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-5-metilpiridina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido incoloro. EM (IEP): 297,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 30:

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

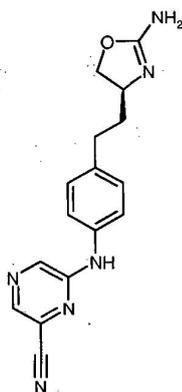


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-5-metoxipiridina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido incoloro. EM (IEP): 313,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 31:

6-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-pirazín-2-carbonitrilo



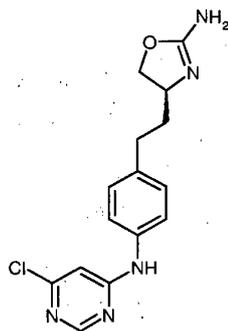
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 6-ciano-2-cloropirazina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido incoloro. EM (IEP): 309,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 32:

25

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

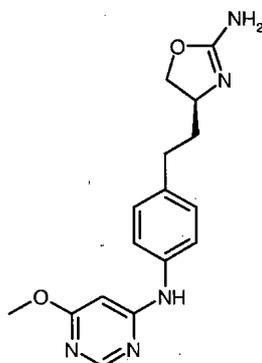


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 4,6-dicloropirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 320,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 318,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 33

(4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil)-(6-metoxi-pirimidín-4-il)-amina



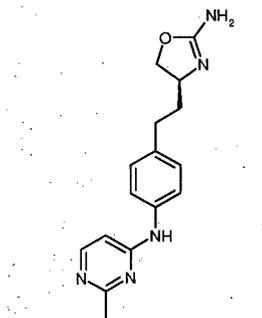
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 4-cloro-6-metoxipirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 314,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 34

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



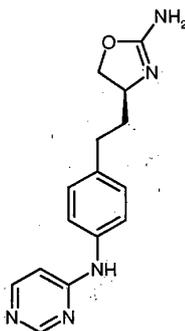
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 4-cloro-2-metilpirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanquecino. EM (IEP): 298,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 35

hidrocloruro de (S)-4-(4-(pirimidín-4-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

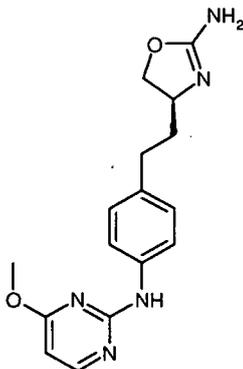


5 Se disolvió {4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-pirimidín-4-il)-amina (16 mg, Ejemplo 32) en metanol, proporcionando una solución incolora. La mezcla se desgasificó mediante burbujeo a través de argón durante varios minutos. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (11 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo un balón lleno de hidrógeno, a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando hidrocloreuro de (S)-4-(4-(pirimidín-4-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (14 mg, 87%) en forma de un sólido blanco. EM (IEP): 284,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 36

10

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

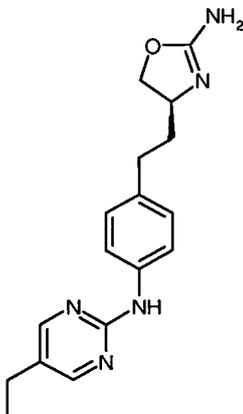


15 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-4-metoxipirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 314,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 37

20

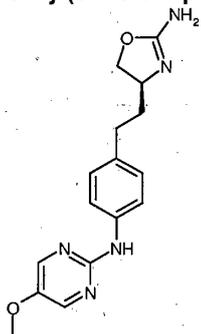
(4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-etil-pirimidín-2-il)-amina



25 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-5-etilpirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 312,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 38:

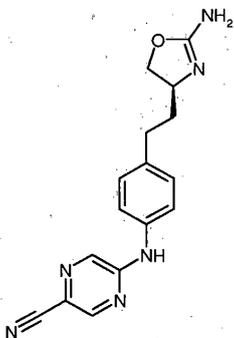
{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-metoxi-pirimidín-2-il)-amina



- 5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-5-metoxipirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 314,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 39:

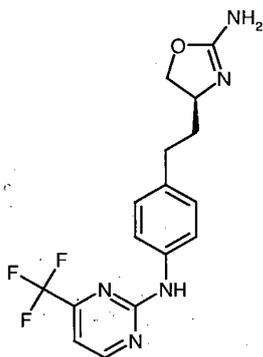
10 **5-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-pirazín-2-carbonitrilo**



- 15 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 5-ciano-2-cloropirazina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo. EM (IEP): 309,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 40:

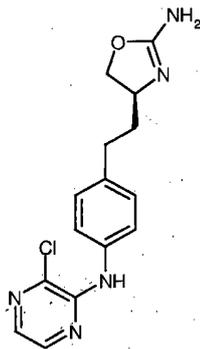
20 **{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-trifluorometil-pirimidín-2-il)-amina**



- 25 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo pálido. EM (IEP): 352,1 ([M+H]⁺).

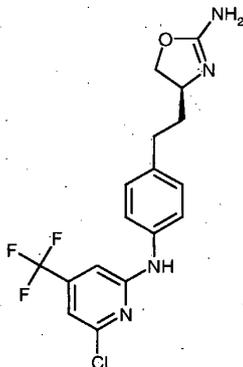
Ejemplo 41:

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



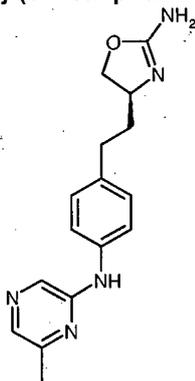
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2,3-dicloropirazina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo. EM (IEP): 320,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 318,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 42:**{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-il)-amina**

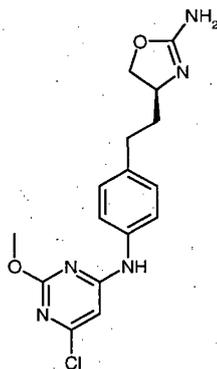
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2,6-dicloro-4-trifluorometilpiridina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 387,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 385,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 43:**{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-metil-pirazín-2-il)-amina**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-6-metilpirazina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo pálido. EM (IEP): 298,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 44:**{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-2-metoxi-pirimidín-4-il)-amina**

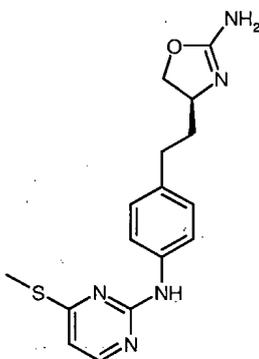


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 350,3 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), 348,2 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$).

5

Ejemplo 45:

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-metilsulfanil-pirimidín-2-il)-amina

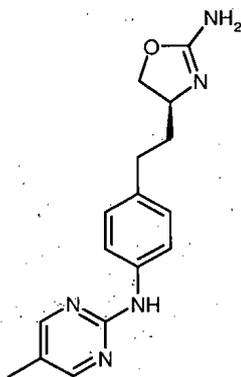


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-4-(metiltio)pirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amorfo amarillo. EM (IEP): 330,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 46:

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-metil-pirimidín-2-il)-amina



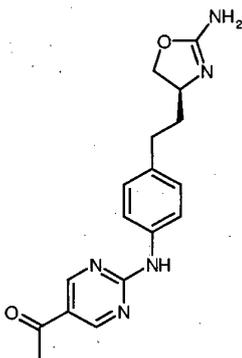
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-5-metil-pirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 298,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 47:

25

1-(2-{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-pirimidín-5-il)-etanona

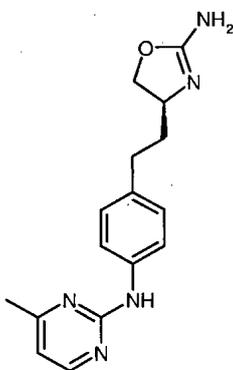


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 1-(2-cloro-pirimidín-5-il)-etanona en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 326,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 48:

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-metil-pirimidín-2-il)-amina

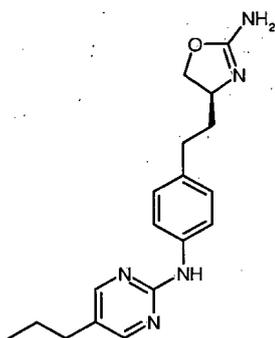


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-4-metil-pirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amorfo incoloro. EM (IEP): 298,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 49:

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



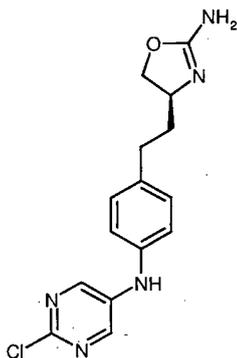
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-5-propilpirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo pálido. EM (IEP): 326,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 50:

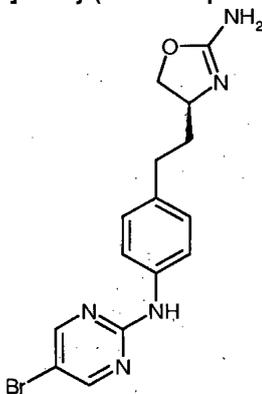
25

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



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 5-bromo-2-cloropirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 320,1 ($\{[{}^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}\}^+$), 318,1 ($\{[{}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}\}^+$).

5

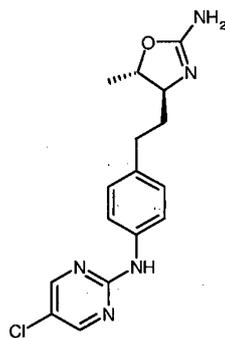
Ejemplo 51:**{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-bromo-pirimidín-2-il)-amina**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2,5-dibromopirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 364,1 ($\{[{}^{81}\text{Br}]\text{M}+\text{H}\}^+$), 362,1 ($\{[{}^{79}\text{Br}]\text{M}+\text{H}\}^+$).

10

Ejemplo 52:

15

{4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina20 **a) 4-(4-bromoestiril)-2,2-dimetiloxazolidín-3-carboxilato de (S,E)-terc-butilo**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6(a), utilizando dietil-éster de ácido (4-bromo-bencil)-fosfónico en lugar de dietil-éster de ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico. Sólido amarillo. EM (IEP): 284,0 ($\{[{}^{81}\text{Br}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2\}^+$), 282,0 ($\{[{}^{79}\text{Br}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2\}^+$).

25

b) (E)-(S)-2-amino-4-(4-bromo-fenil)-but-3-en-1-ol

A una solución de 4-(4-bromoestiril)-2,2-dimetiloxazolidín-3-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (13 g) en acetonitrilo (30 ml) se añadió secuencialmente agua (35 ml) y una solución de ácido trifluoroacético (18,3 ml) en agua (50 ml). La

mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo/THF (1:1). La mezcla resultante se lavó secuencialmente con solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y solución hipersalina saturada; a continuación se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter dietílico (40 ml) y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, proporcionando (E)-(S)-2-amino-4-(4-bromofenil)-but-3-en-1-ol (5,59 g, 68%) en forma de un sólido marrón. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: 0% a 30% de MeOH en diclorometano), proporcionando (E)-(S)-2-amino-4-(4-bromofenil)-but-3-en-1-ol (2,21 g, 27%) en forma de un sólido marrón. EM (IEP): 227,1 ({⁸¹Br}M+H-NH₃⁺), 225,1 ({⁷⁹Br} M+H-NH₃⁺).

10 c) *terc*-butil-éster de ácido [(E)-(S)-3-(4-bromofenil)-1-hidroximetil-alil]-carbámico

Se combinó (E)-(S)-2-amino-4-(4-bromo-fenil)-but-3-en-1-ol (7,8 g) y N,N-diisopropiletilamina (11,1 ml) con THF (150 ml), proporcionando una solución incolora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,17 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, proporcionando una solución amarilla. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 M NaOH acuoso 1 M y solución hipersalina saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado seguidamente se agitó sobre carbono (2 g) durante 30 min. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando *terc*-butil-éster de ácido [(E)-(S)-3-(4-bromofenil)-1-hidroximetil-alil]-carbámico en forma de sólido blanquecino (10,8 g, 98%). EM (IEP): 344,0 ({⁸¹Br}M+H⁺), 342,0 ({⁷⁹Br} M+H⁺), 287,9 ({⁸¹Br}M+H-C₄H₈⁺), 286,0 ({⁷⁹Br} M+H-C₄H₈⁺).

20 d) *terc*-butil-éster de ácido [(S)-3-(4-bromofenil)-1-hidroximetil-propil]-carbámico

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido [(E)-(S)-3-(4-bromofenil)-1-hidroximetil-alil]-carbámico (14,7 g) en metanol (150 ml) se añadió Pt al 10%/C (1,68 g) y la mezcla resultante se agitó bajo un balón de H₂ a temperatura ambiente durante 3 horas (comprobando el progreso de la reacción continuamente mediante RMN-¹H). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando *terc*-butil-éster de ácido [(S)-3-(4-bromofenil)-1-hidroximetil-propil]-carbámico en forma de un sólido amarillo (11,5 g, 78%). EM (IEP): 346,0 ({⁸¹Br}M+H⁺), 344,0 ({⁷⁹Br} M+H⁺), 289,9 ({⁸¹Br}M+H-C₄H₈⁺), 288,0 ({⁷⁹Br} M+H-C₄H₈⁺), 246,1 ({⁸¹Br}M+H-C₄H₈-CO₂⁺), 244,1 ({⁷⁹Br} M+H-C₄H₈-CO₂⁺).

30 e) *terc*-butil-éster de ácido [(S)-3-(4-bromofenil)-1-formil-propil]-carbámico

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido [(S)-3-(4-bromofenil)-1-hidroximetil-propil]-carbámico (11,5 g) y trietilamina (27,9 ml) en DMSO (70 ml) se añadió gota a gota complejo de trióxido de azufre-piridina (16,0 g), enfriando simultáneamente la mezcla de reacción en un baño de hielo. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, proporcionando una solución amarilla. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y se extrajo secuencialmente con agua y con solución hipersalina saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 3/1), proporcionando *terc*-butil-éster de ácido [(S)-3-(4-bromofenil)-1-formil-propil]-carbámico en forma de un aceite amarillo (7,3 g, 64%). EM (IEP): 343 ({⁸¹Br}M⁺), 341 ({⁷⁹Br} M⁺), 287 ({⁸¹Br}M-C₄H₈⁺), 285 ({⁷⁹Br} M-C₄H₈⁺), 214 ({⁸¹Br}M-C₄H₈-CO₂⁺), 212 ({⁷⁹Br} M-C₄H₈-CO₂⁺), 171, 169, 103, 57 ([C₄H₉⁺).

45 f) *terc*-butil-éster de ácido {(1S,2RS)-1-[2-(4-bromofenil)-etil]-2-hidroxi-propil}-carbámico

A una solución bajo enfriamiento y agitación de *terc*-butil-éster de ácido [(S)-3-(4-bromofenil)-1-formil-propil]-carbámico (7,3 g) en THF (40 ml) y Et₂O (30 ml) a 0°C se añadió gota a gota durante 30 minutos una solución de bromuro de metilmagnesio (20,0 ml, solución 3 M en Et₂O). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de desactivarla mediante la adición gota a gota de agua (formación de gas!). Seguidamente la mezcla de reacción se vertió en EtOAc; se separaron las capas y la capa orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa diluida de HCl (pH 5) y solución hipersalina saturada y después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente: 0% a 80% de EtOAc en hexano), proporcionando *terc*-butil-éster de ácido {(1S,2RS)-1-[2-(4-bromofenil)-etil]-2-hidroxi-propil}-carbámico en forma de un sólido amorfo incoloro que comprendía una mezcla de epímeros (5,1 g, 66%). EM (IEP): 303 ({⁸¹Br}M-C₄H₈⁺), 301 ({⁷⁹Br} M-C₄H₈⁺), 258 ({⁸¹Br}M-C₄H₈-CO₂H⁺), 256 ({⁷⁹Br} M-C₄H₈-CO₂H⁺), 214, 212, 171, 169, 57 ([C₄H₉⁺).

60 g) *terc*-butil-éster de ácido (4S,5S)-4-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico y *terc*-butil-éster de ácido (-4S,5R)-4-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico

Se combinó *terc*-butil-éster de ácido {(1S,2RS)-1-[2-(4-bromofenil)-etil]-2-hidroxi-propil}-carbámico (5,07 g), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (538 mg) y 2,2-dimetoxipropano (26,1 ml) con CH₂Cl₂ (300 ml), proporcionando una solución incolora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, antes de lavarla con solución acuosa sat. de NaHCO₃. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente: 0% a

25% de EtOAc en hexano), proporcionando *terc*-butil-éster de ácido (4S,5S)-4-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico en forma de un aceite amarillo (2,85 g, 51%, fracciones eluidas en primer lugar) y *terc*-butil-éster de ácido (4S,5R)-4-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico en forma de un aceite amarillo (475 mg, 8%, fracciones eluidas en último lugar).

5

h) *terc*-butil-éster de ácido (4S,5S)-4-[2-[4-(benzhidrilidén-amino)-fenil]-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido (4S,5S)-4-[2-(4-bromofenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico (3,13 g) en tolueno (30 ml) se añadió difenilmetanimina (1,71 g) y *terc*-butóxido sódico (1,06 g). La mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de argón a través de la mezcla durante varios minutos. A continuación, se añadió BINAP (489 mg) y Pd₂(dba)₃ (216 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 20 h. Seguidamente la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en EtOAc y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente: 0% a 30% de EtOAc en hexano), proporcionando *terc*-butil-éster de ácido (4S,5S)-4-[2-[4-(benzhidrilidén-amino)-fenil]-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico en forma de un aceite amarillo (3,2 g, 82%). EM (IEP): 499,3 ([M+H]).

10

15

i) *terc*-butil-éster de ácido (4S,5S)-4-[2-(4-aminofenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido (4S,5S)-4-[2-[4-(benzhidrilidén-amino)-fenil]-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico (3,23 g) en metanol (50 ml) se añadió formato amónico (6,13 g). La mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de argón a través de la mezcla durante varios minutos. Se añadió Pd al 10%/C (207 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. La CCF mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente: 0% a 100% de EtOAc en hexano), proporcionando *terc*-butil-éster de ácido (4S,5S)-4-[2-(4-aminofenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico en forma de un aceite amarillo (1,76 g, 81%). EM (IEP): 335,2 ([M+H]⁺), 235,2 ([M-C₄H₈-CO₂]⁺).

20

25

30

j) *terc*-butil-éster de ácido (4S,5S)-4-[2-[4-(5-cloro-pirimidín-2-ilamino)-fenil]-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6(c), utilizando *terc*-butil-éster de ácido (4S,5S)-4-[2-(4-aminofenil)-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-(4-aminofenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico y 2,5-dicloropirimidina en lugar de 1-bromo-4-clorobenceno. Aceite amarillo. EM (IEP): 449,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 447,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

35

k) (2S,3S)-3-amino-5-[4-(5-cloro-pirimidín-2-ilamino)-fenil]-pentán-2-ol

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, etapa b), utilizando *terc*-butil-éster de ácido (4S,5S)-4-[2-[4-(5-cloro-pirimidín-2-ilamino)-fenil]-etil]-2,2,5-trimetil-oxazolidín-3-carboxílico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-[2-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-ilamino)-fenil]-etil]-oxazolidín-3-carboxílico. Sólido blanco. EM (IEP): 309,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 307,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

40

l) 4-[2-((4S,5S)-2-amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina

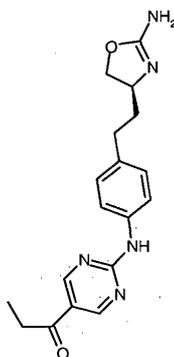
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapa e), utilizando (2S,3S)-3-amino-5-[4-(5-cloro-pirimidín-2-ilamino)-fenil]-pentán-2-ol en lugar de (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol. Sólido blanco. EM (IEP): 334,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 332,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

45

Ejemplo 53:

50

(S)-1-(2-(4-(2-(2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil)fenilamino)pirimidín-5-il)propán-1-ona

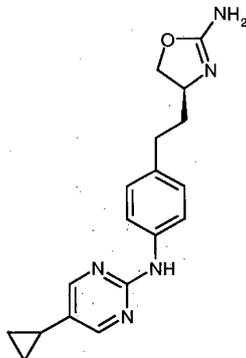


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 1-(2-cloropirimidín-5-il)propán-1-ona (CAS nº 212621-61-9) en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo. EM (IEP): 340,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 54:

5

{4-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-ciclopropil-pirimidín-2-il)-amina

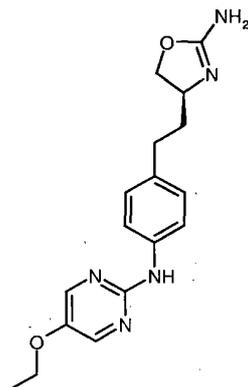


10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina (CAS nº 166740-44-9) en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanquecino. EM (IEP): 324,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 55:

15

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

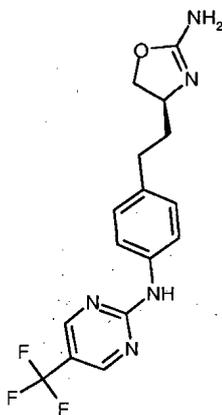


20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloro-5-etoxipirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 328,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 56

25

(S)-4-(4-(5-(trifluorometil)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

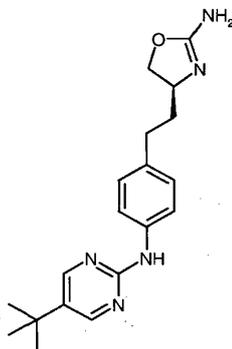


a) 5-trifluorometil-pirimidín-2-il-éster de ácido trifluoro-metanosulfónico

A una solución de 5-(trifluorometil)pirimidín-2-ol (300 mg) en diclorometano (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (939 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (185 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío, proporcionando un sólido rojo que contenía 5-trifluorometil-pirimidín-2-il-éster de ácido trifluorometanosulfónico, que se utilizó inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

b) (S)-4-(4-(5-(trifluorometil)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 5-trifluorometil-pirimidín-2-il-éster de ácido trifluoro-metanosulfónico en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido amarillo. EM (IEP): 352,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 57:**(S)-4-(4-(5-*terc*-butilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**a) 4-(4-bromopirimidín-2-ilamino)fenetil)-2,2-dimetiloxazolidín-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapas a)-c), utilizando 2,5-dibromopirimidina en lugar de 1-bromo-4-clorobenceno en la etapa c). Aceite amarillo. EM (IEP): 479,1 ([⁸¹Br]M+H⁺), 477,1 ([⁷⁹Br] M+H⁺).

b) 4-(4-(5-*terc*-butilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-2,2-dimetiloxazolidín-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

A 4-(4-(5-bromopirimidín-2-ilamino)fenetil)-2,2-dimetiloxazolidín-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (100 mg) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (21,4 mg) en THF (10 ml) bajo argón se añadió bromuro de *terc*-butilcinc (II) (1,26 ml, solución 0,5 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a 22°C durante 1 hora. La reacción se desactivó mediante la adición de EtOAc y después se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de cloruro amónico y solución acuosa 1 N de bicarbonato sódico. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante CCF preparativa (columna: Zorbax 5 micras C18 50x20, caudal: 30 ml/min; gradiente de eluyente: agua (+ácido fórmico al 0,1%)/acetonitrilo (80%-20% a 5%-95%), proporcionando 4-(4-(5-*terc*-butilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-2,2-dimetiloxazolidín-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (8,4 mg, 9%) en forma de un aceite amarillo. EM (IEP): 455,5 ([M+H]⁺).

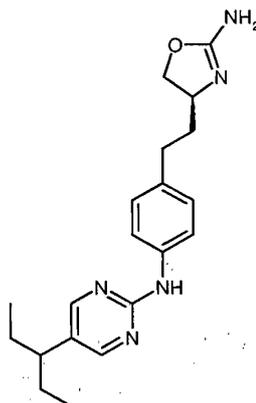
c) (S)-2-amino-4-[4-(5-*terc*-butilpirimidín-2-ilamino)fenil]-bután-1-ol

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, etapa b), utilizando 4-(4-(5-*terc*-butilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-2,2-dimetiloxazolidín-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en lugar de *terc*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-{2-[4-(5-trifluorometilpiridín-2-ilamino)-fenil]-etil}-oxazolidín-3-carboxílico. Sólido amorfo. EM (IEP): 315,3 ([M+H]⁺).

d) (S)-4-(4-(5-*terc*-butilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapa e), utilizando (S)-2-amino-4-[4-(5-*terc*-butilpirimidín-2-ilamino)fenil]bután-1-ol en lugar de (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol. Sólido blanco. EM (IEP): 340,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 58**(S)-4-(4-(5-(pentán-3-il)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**

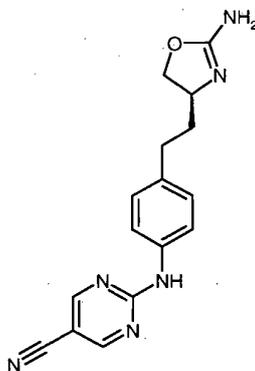


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 57, utilizando bromuro de pentán-3-il-cinc (II) en lugar de bromuro de *terc*-butil-cinc (II) en la etapa b). Sólido blanco. EM (IEP): 354,3 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 59:

2-{4-[2-((S)-Z-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-pirimidín-5-carbonitrilo

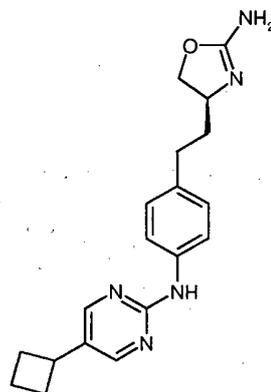


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 2-cloropirimidín-5-carbonitrilo en lugar de bromobenceno en la etapa a). Sólido blanco. EM (IEP): 309,2 ([M+H]⁺).

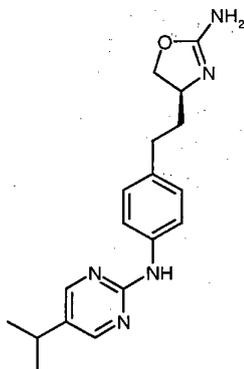
Ejemplo 60:

(S)-4-(4-(5-ciclobutilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



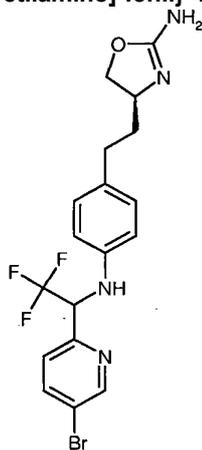
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 57, utilizando bromuro de ciclobutilcinc (II) en lugar de bromuro de *terc*-butil-cinc (II) en la etapa b). Sólido blanco. EM (IEP): 338,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 61:**(S)-4-(4-(5-isopropilpirimidín-2-ilamino)fenil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**

5

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 57, utilizando bromuro de isopropilcinc (II) en lugar de bromuro de *tert*-butil-cinc (II) en la etapa b). Sólido blanco. EM (IEP): 326,3 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 62:**(S)-4-(2-{4-[1-(5-bromopiridín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-fenil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina****15 a) (RS)-1-(5-bromo-piridín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanol**

A una solución bajo enfriamiento y agitación de 5-bromopiridín-2-carbaldehído (3,72 g, CAS nº 31181-90-5) y (trifluorometil)trimetilsilano (3,56 ml) en THF (30 ml) a 0°C se añadió gota a gota solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 ml, solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. y después a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con HCl aq. 1 N (20 ml) y se continuó agitando durante 2 horas adicionales. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando (RS)-1-(5-bromo-piridín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanol en forma de un sólido amarillo pálido (3,35 g, 65%). EM (IEP): 258,0 ([⁸¹Br}M+H]⁺), 256,1 ([⁷⁹Br} M+H]⁺).

25 b) 1-(5-bromo-piridín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etil-éster de ácido (RS)-trifluoro-metanosulfónico

A una suspensión bajo agitación de hidruro sódico (765 mg, dispersión al 60% en aceite mineral) en éter dietílico seco (20 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C se añadió gota a gota una solución de (RS)-1-(5-bromopiridín-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol (3,06 g) en éter dietílico (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (1,4 ml) y se continuó agitando durante 15 minutos adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de solución acuosa al 10% de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante destilación de Kugelrohr (temperatura del horno: 60°C, 0,3 mbar), proporcionando 1-(5-bromopiridín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etil-éster de ácido (RS)-trifluoro-metanosulfónico (3,6 g, 78%) en forma de un sólido

35

blanco. EM (IEP): 389 ($\{^{81}\text{Br}\}\text{M}^+$), 387 ($\{^{79}\text{Br}\}\text{M}^+$), 320 ($\{^{81}\text{Br}\}\text{M}-\text{CF}_3^+$), 318 ($\{^{79}\text{Br}\}\text{M}-\text{CF}_3^+$), 256 ($\{^{81}\text{Br}\}\text{M}-\text{CF}_3-\text{SO}_2^+$), 254 ($\{^{79}\text{Br}\}\text{M}-\text{CF}_3-\text{SO}_2^+$), 240 ($\{^{81}\text{Br}\}\text{M}-\text{OSO}_2\text{CF}_3^+$), 238 ($\{^{79}\text{Br}\}\text{M}-\text{OSO}_2\text{CF}_3^+$).

5 c) *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-(2-[4-[1-(5-bromopiridín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etilamino-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico

10 A una solución bajo agitación de *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-(4-aminofenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (150 mg, Ejemplo 6b) en THF seco (0,2 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió hidruro sódico (34 mg, dispersión al 60% en aceite mineral) y se continuó agitación durante 15 minutos. A continuación, se añadió 1-(5-bromopiridín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etil-éster de ácido trifluoro-metanosulfónico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y solución hipersalina saturada. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-(2-[4-[1-(5-bromopiridín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etilamino-fenil]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (99 mg, 38%) en forma de un aceite amarillo. EM (IEP): 560,1 ($\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}^+$), 558,1 ($\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}^+$).

20 d) (S)-2-amino-4-[4-[1-(5-bromopiridín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-fenil]-bután-1-ol

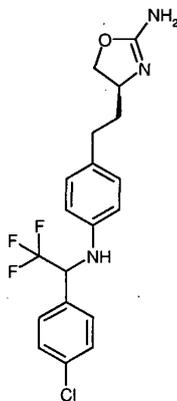
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, etapa b), utilizando *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-(2-[4-(5-bromopirimidín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-fenil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-[2-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-ilamino)-fenil]-etil]-oxazolidín-3-carboxílico. Aceite amarillo. EM (IEP): 420,1 ($\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}^+$), 418,2 ($\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}^+$).

25 e) (S)-4-(2-[4-[1-(5-bromopiridín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-fenil]-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapa e), utilizando (S)-2-amino-4-[4-[1-(5-bromopiridín-2-il)-2,2,2-trifluoro-etilamino]-fenil]-bután-1-ol en lugar de (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol. Sólido amorfo amarillo. EM (IEP): 445,1 ($\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}^+$), 443,1 ($\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}^+$).

30 **Ejemplo 63**

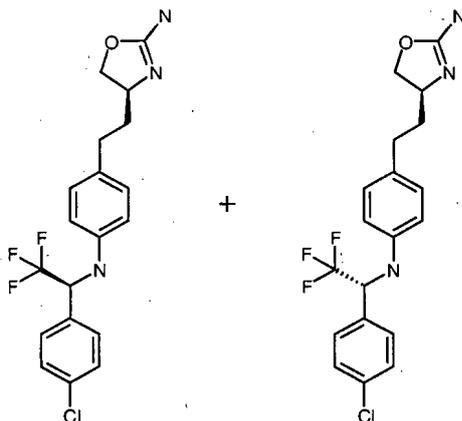
(4S)-4-(4-(1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (mezcla 1:1 de epímeros)



35 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 62, utilizando 4-cloro-benzaldehído en lugar de bromopiridín-2-carbaldehído 1 en la etapa a). Espuma incolora. EM (IEP): 400,2 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$), 398,2 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$).

40 **Ejemplos 65 y 65**

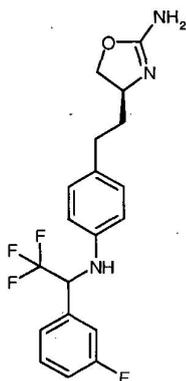
(+)-(S)-4-(4-((S)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina y (-)-(S)-4-(4-((R)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



- 5 Se separó (4S)-4-(4-(1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (mezcla 1:1 de epímeros) mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, eluyente: heptano/EtOH 6/4). Primera fracción: (+)-(S)-4-(4-((S)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina. Aceite incoloro. EM (IEP): 400,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 398,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$). Segunda fracción: (-)-(S)-4-(4-((R)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina. Aceite incoloro. EM (IEP): 400,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 398,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

10 **Ejemplo 66:**

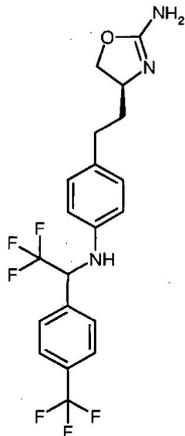
(4S)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-fluorofenil)etilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



- 15 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 62, utilizando 3-fluoro-benzaldehído en lugar de bromopiridín-2-carbaldehído 1 en la etapa a). Aceite incoloro. EM (IEP): 382,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 67:

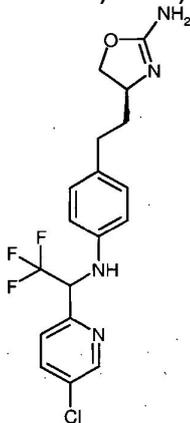
20 **(4S)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 62, utilizando 4-trifluorometil-benzaldehído en lugar de 5-bromopiridín-2-carbaldehído en la etapa a). Aceite incoloro. EM (IEP): 432,2 ($[M+H]^+$).

5 **Ejemplo 68:**

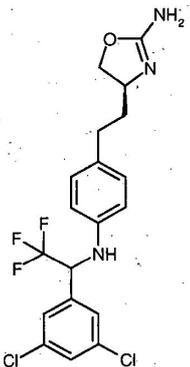
(4S)-4-(4-(1-(5-cloropiridín-2-il)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina



10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 62, utilizando 5-cloropiridín-2-carbaldehído en lugar de 5-bromopiridín-2-carbaldehído en la etapa a). Aceite amarillo pálido. EM (IEP): 401,2 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 399,2 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 69:

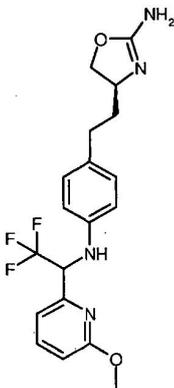
15 **(4S)-4-(4-(1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**



20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 62, utilizando 3,5-dicloro-benzaldehído en lugar de 5-bromopiridín-2-carbaldehído en la etapa a). Sólido ceroso incoloro. EM (IEP): 436,2 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 434,2 ($[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]M+H^+$), 432,2 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 70:

25 **(4S)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxipiridín-2-il)etilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**

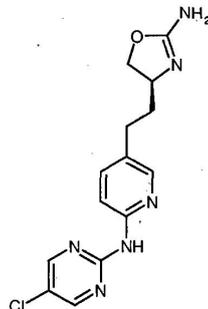


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 62, utilizando 6-metoxipiridín-2-carbaldehído en lugar de 5-bromopiridín-2-carbaldehído en la etapa a). Aceite incoloro. EM (IEP): 395,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 71

5

{5-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-piridín-2-il}-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina



10 a) *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-[(E)-2-(6-cloropiridín-3-il)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapa (a), utilizando dietil-éster de ácido (6-cloropiridín-3-ilmetil)-fosfónico (CAS nº 561066-65-7) en lugar de dietil-éster de ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico. Aceite amarillo. EM (IEP): 341,2 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 339,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

15

b) *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-(6-cloropiridín-3-il)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico

A una suspensión bajo agitación de *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-[(E)-2-(6-cloropiridín-3-il)-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (1,0 g) en metanol (70 ml) se añadió platino sobre carbono (0,58 g, al 10% en peso) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-(6-cloropiridín-3-il)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (949 mg, 94%) en forma de un aceite incoloro. EM (IEP): 343,2 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 341,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$), 287,0 ($[^{37}\text{Cl}]M+H-C_4H_8^+$), 285,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H-C_4H_8^+$).

20

25 c) *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-[6-(5-cloro-pirimidín-2-ilamino)-piridín-3-il]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico

En un tubo de presión, se agruparon *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-(6-cloropiridín-3-il)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (0,94 g), 5-cloropirimidín-2-amina (357 mg) y carbonato de cesio (1,35 g) con dioxano (5 ml), proporcionando una suspensión amarilla. La mezcla se desgasificó mediante burbujeo a través de argón durante varios minutos. A continuación se añadió Xantfos (96 mg) y complejo de tris(dibencilidén-acetona)dipaladio-cloroformo (86 mg) y se selló el tubo. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , gradiente: 0% a 70% de EtOAc en hexano), proporcionando *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-[6-(5-cloro-pirimidín-2-ilamino)-piridín-3-il]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico (417 mg, 35%) en forma de un sólido amarillo. EM (IEP): 436,3 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 434,4 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$); 380,3 ($[^{37}\text{Cl}]M+H-C_4H_8^+$), 378,3 ($[^{35}\text{Cl}]M+H-C_4H_8^+$).

30

35

d) (S)-2-amino-4-[6-(5-cloro-pirimidín-2-ilamino)-piridín-3-il]-bután-1-ol

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, etapa b), utilizando *tert*-butil-éster de ácido (S)-4-[2-[6-(5-cloro-pirimidín-2-ilamino)-piridín-3-il]-etil]-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-[2-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-ilamino)-fenil]-etil]-oxazolidín-3-carboxílico. Sólido marrón pálido. EM (IEP): 296,3 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 294,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

40

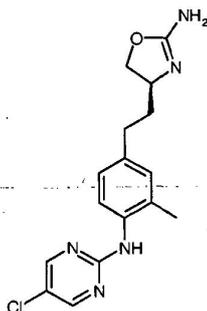
45 e) {5-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-piridín-2-il}-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapa e), utilizando (S)-2-amino-4-[6-(5-cloropirimidín-2-ilamino)-piridín-3-il]-bután-1-ol en lugar de (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol. Sólido blanco. EM (IEP): 321,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 319,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

50

Ejemplo 72

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



a) terc-butil-éster de ácido (S)-4-(2-[4-(5-cloro-pirimidín-2-ilamino)-3-metil-fenil]etil)-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico

5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapas a)-c), utilizando dietil-éster de ácido (3-metil-4-nitrobencil)-fosfónico (CAS nº 873458-20-9) en lugar de dietil-éster de ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico en la etapa a) y 2,5-dicloropirimidina en lugar de 1-bromo-4-clorobenceno en la etapa c). Aceite amarillo. EM (IEP): 449,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 447,3 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 393,3 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 391,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

10 b) (S)-2-amino-4-[4-(5-cloro-pirimidín-2-ilamino)-3-metil-fenil]-bután-1-ol

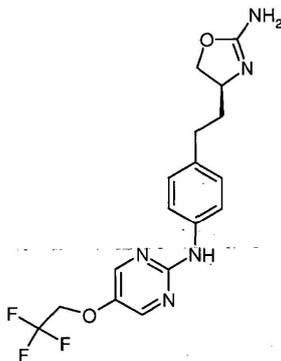
15 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, etapa b), utilizando *terc*-butil-éster de ácido (S)-4-(2-[4-(5-cloro-pirimidín-2-ilamino)-3-metil-fenil]-etil)-2,2-dimetil-oxazolidín-3-carboxílico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-[2-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-ilamino)-fenil]-etil]-oxazolidín-3-carboxílico. Sólido blanco. EM (IEP): 309,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 307,3 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

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

20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapa e), utilizando (S)-2-amino-4-[4-(5-cloropirimidín-2-ilamino)-3-metil-fenil]-bután-1-ol en lugar de (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol. Sólido blanquecino. EM (IEP): 334,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 332,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 73:

25 **(S)-4-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**

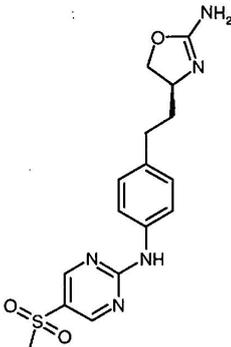


30 a) 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidina

35 A hidruro sódico (303 mg) bajo una atmósfera de argón a 0°C se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroetanol (775 ml) y la mezcla seguidamente se agitó a TA durante 90 min. A continuación se añadió una solución de 2,5-dibromopirimidina (1,5 g) en DMF (8 ml) y se continuó agitando a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidina (790 mg, 49%) en forma de un aceite amarillo que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (IEP): 258 ($[[^{81}\text{Br}]\text{M}]^+$), 256 ($[[^{79}\text{Br}]\text{M}]^+$), 189 ($[[^{81}\text{Br}]\text{M}-\text{CF}_3]^+$); 187 ($[[^{79}\text{Br}]\text{M}-\text{CF}_3]^+$).

40 b) (S)-4-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 13, utilizando 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidina en lugar de bromobenceno en la etapa a). Aceite amarillo. EM (IEP): 382,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 74:**(S)-4-(4-(5-(metilsulfonyl)pirimidin-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**

5

a) 2,2-dimetil-4-(4-(5-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)fenetil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo

10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapas a)-c), utilizando 2-cloro-5-(metiltio)pirimidina (CAS nº 115581-36-7) en lugar de 1-bromo-4-clorobenceno en la etapa c). Aceite amarillo. EM (IEP): 445,2 ([M+H]⁺).

b) 2,2-dimetil-4-(4-(5-(metilsulfinil)pirimidin-2-ilamino)fenetil)oxazolidin-3-carboxilato de (4S)-terc-butilo

15 A una solución bajo agitación de 2,2-dimetil-4-(4-(5-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)fenetil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (393 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió m-CPBA (218 mg) y se continuó agitando a TA durante 40 min. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de Na₂SO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando 2,2-dimetil-4-(4-(5-(metilsulfinil)pirimidin-2-ilamino)fenetil)oxazolidin-3-carboxilato de (4S)-terc-butilo (454 mg, pureza de 85%, rendimiento de 95%) en forma de un aceite amarillo. EM (IEP): 461,4 ([M+H]⁺), 405,3 ([M+H-C₄H₈-CO₂]⁺).

20

c) 2,2-dimetil-4-(4-(5-(metilsulfonyl)pirimidin-2-ilamino)fenetil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo

25 A una solución bajo agitación de 2,2-dimetil-4-(4-(5-(metilsulfinil)pirimidin-2-ilamino)fenetil)oxazolidin-3-carboxilato de (4S)-terc-butilo (227 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió m-CPBA (155 mg) y se continuó agitando a TA durante 40 min. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de Na₂SO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando 2,2-dimetil-4-(4-(5-(metilsulfonyl)pirimidin-2-ilamino)fenetil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (269 mg, pureza de 70%, rendimiento de 94%) en forma de un aceite marrón. EM (IEP): 477,4 ([M+H]⁺), 421,3 ([M+H-C₄H₈-CO₂]⁺).

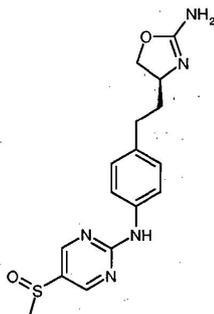
30

d) (S)-2-amino-4-(4-(5-(metilsulfonyl)pirimidin-2-ilamino)fenil)-bután-1-ol

35 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, etapa b), utilizando 2,2-dimetil-4-(4-(5-(metilsulfonyl)pirimidin-2-ilamino)fenetil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo en lugar de terc-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-{2-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)-fenil]-etil}-oxazolidin-3-carboxílico. Sólido blanco. EM (IEP): 337,2 ([M+H]⁺).

e) (S)-4-(4-(5-(metilsulfonyl)pirimidin-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

40 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapa e), utilizando (S)-2-amino-4-(4-(5-(metilsulfonyl)pirimidin-2-ilamino)fenil)bután-1-ol en lugar de (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol. Sólido blanco. EM (IEP): 362,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 75**(4S)-4-(4-(5-(metilsulfinil)pirimidin-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina**

a) (S)-2-amino-4-(4-(5-(metilsulfinil)pirimidín-2-ilamino)fenil)-bután-1-ol

5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, etapa b), utilizando 2,2-dimetil-4-(4-(5-(metilsulfinil)pirimidín-2-ilamino)fenetil)oxazolidín-3-carboxilato de (4S)-*terc*-butilo (Ejemplo 74b) en lugar de *terc*-butil-éster de ácido (S)-2,2-dimetil-4-[2-[4-(5-trifluorometilpiridín-2-ilamino)-fenil]-etil]-oxazolidín-3-carboxílico. Aceite amarillo. EM (IEP): 321,12 ([M+H]⁺).

b) (4S)-4-(4-(5-(metilsulfinil)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina

10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, etapa e), utilizando (2S)-2-amino-4-(4-(5-(metilsulfinil)pirimidín-2-ilamino)fenil)bután-1-ol en lugar de (S)-2-amino-4-[4-(4-cloro-fenilamino)-fenil]-bután-1-ol. Sólido blanco. EM (IEP): 346,2 ([M+H]⁺).

15 Los compuestos de fórmula I y las sales de adición farmacéuticamente utilizables de los mismos presentan valiosas propiedades farmacológicas. Concretamente, ahora se ha encontrado que los compuestos de la presente invención presentan una buena afinidad para los receptores asociados a amina traza (RAAT), especialmente RAAT1.

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo proporcionado posteriormente en la presente memoria.

20 Materiales y métodos

Construcción de plásmidos de expresión de RAAT y líneas celulares establemente transfectadas

25 Para la construcción de plásmidos de expresión, se amplificaron las secuencias codificantes de RAAT1 humano, de rata y de ratón a partir de ADN genómico esencialmente tal como describen Lindemann *et al.*, [14]. Se utilizó el sistema de PCR de alta fidelidad Expand (Roche Diagnostics) con Mg²⁺ 1,5 mM y los productos de PCR purificados se clonaron en el vector de clonación pCR2.1-TOPO (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los productos de PCR se subclonaron en el vector pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California) y se verificó la secuencia de los vectores de expresión antes de la introducción en las líneas celulares.

30 Las células HEK293 (ATCC n° CRL-1573) se cultivaron esencialmente tal como se indica en Lindemann *et al.* (2005). Para la generación de líneas celulares establemente transfectadas, se transfectaron células HEK293 con plásmidos de expresión pIRESneo2 que contenían las secuencias codificantes de RAAT (tal como se ha indicado anteriormente) con lipofectamina 2000 (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante y se suplementó el medio de cultivo 24 horas después de la transfección con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Tras un periodo de cultivo de aproximadamente 10 días, se aislaron, expandieron y sometieron a ensayo los clones para el grado de respuesta a las aminas traza (todos los compuestos se obtuvieron de Sigma) con el sistema de inmunoensayo enzimático cAMP Biotrak (EIA) (Amersham) siguiendo el procedimiento EIA no de acetilación proporcionado por el fabricante. Las líneas celulares monoclonales que mostraron una EC₅₀ estable durante un periodo de cultivo de 15 pases se utilizaron para todos los estudios posteriores.

40 Ensayo de unión de radioligando en RAAT1 de rata

Preparación de membranas y unión de radioligandos.

45 Se mantuvieron a 37°C y con 5% de CO₂ en medio DMEM rico en glucosa que contenía suero de feto bovino (al 10%, inactivado por calor durante 30 min. a 56°C), penicilina/estreptomina (al 1%) y 375 mg/ml de geneticina (Gibco) células HEK-293 establemente expresantes de RAAT1 de rata. Se desengancharon las células de los matraces de cultivo utilizando tripsina/EDTA, se recolectaron, se lavaron dos veces con PBS helado (sin Ca²⁺ y Mg²⁺), se peletizaron a 1.000 rpm durante 5 min. a 4°C, se congelaron y se almacenaron a -80°C. Los pellets congelados se suspendieron en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 10 mM y se homogeneizaron con un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14.000 rpm durante 20 s. El homogenado se centrifugó a 48.000xg durante 30 minutos a 4°C. A continuación, se separó el sobrenadante y se descartó, y el pellet se resuspendió en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 0,1 mM utilizando el Polytron (20 s a 14.000 rpm). Se repitió el procedimiento y el pellet final se resuspendió en HEPES-NaOH que contenía EDTA 0,1 mM y se homogeneizó utilizando el Polytron. Típicamente se almacenaron a -80°C alícuotas de 2 ml de partes de membrana. En cada nuevo lote de membranas, se determinó la constante de disociación (Kd) a partir de una curva de saturación. Se utilizó el radioligando de RAAT1 [³H]-(S)-4-[(etil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (descrito en el documento n° WO 2008/098857) a una concentración igual al valor Kd calculado, que habitualmente es de aproximadamente 2,3 nM, resultando en la unión de aproximadamente 0,2% del radioligando y una unión específica que representa aproximadamente 85% de la unión total. Se definió la unión no específica como la cantidad de [³H]-(S)-4-[(etil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina unida en presencia de 10 mM de ligando no marcado. Todos los compuestos se sometieron a ensayo en un amplio abanico de concentraciones (de 10 pM a 10 mM) por duplicado. Los compuestos de ensayo (20 ml/pocillo) se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos (TreffLab) y se añadieron 180 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ (2 mM) (tampón de unión), 300 ml del radioligando [³H]-(S)-4-[(etil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina a

una concentración de 3,3 x Kd en nM y 500 ml de las membranas (resuspendidas a razón de 50 mg de proteína por ml). Las placas de 96 pocillos profundos se incubaron durante 1 h a 4°C. Se terminaron las incubaciones mediante filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtros de fibra de vidrio GF/C (Perkin Elmer) presumergidos durante 1 h en polietilenimina (al 0,3%) y se lavaron 3 veces con 1 ml de tampón de unión frío. Tras la adición de 45 ml de Microscint 40 (PerkinElmer), se selló la placa Unifilter-96 y tras 1 h se midió la radioactividad utilizando el contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

Ensayo de unión de radioligando en RAAT1 de ratón

10 Preparación de membranas y unión de radioligandos.

Se mantuvieron a 37°C y con 5% de CO₂ en medio DMEM rico en glucosa que contenía suero de feto bovino (al 10%, inactivado por calor durante 30 min. a 56°C), penicilina/estreptomicina (al 1%) y 375 mg/ml de geneticina (Gibco) células HEK-293 establemente expresantes de RAAT1 de ratón. Se desengancharon las células de los matracas de cultivo utilizando tripsina/EDTA, se recolectaron, se lavaron dos veces con PBS helado (sin Ca²⁺ y Mg²⁺), se peletizaron a 1.000 rpm durante 5 min. a 4°C, se congelaron y se almacenaron a -80°C. Los pellets congelados se suspendieron en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 10 mM y se homogeneizaron con un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14.000 rpm durante 20 s. El homogenado se centrifugó a 48.000xg durante 30 minutos a 4°C. A continuación, se separó el sobrenadante y se descartó, y el pellet se resuspendió en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 0,1 mM utilizando el Polytron (20 s a 14.000 rpm). Se repitió el procedimiento y el pellet final se resuspendió en HEPES-NaOH que contenía EDTA 0,1 mM y se homogeneizó utilizando el Polytron. Típicamente se almacenaron a -80°C alícuotas de 2 ml de partes de membrana. En cada nuevo lote de membranas, se determinó la constante de disociación (Kd) a partir de una curva de saturación. Se utilizó el radioligando de RAAT1 [³H]-(S)-4-[(etil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (descrito en el documento nº WO 2008/098857) a una concentración igual al valor Kd calculado, que habitualmente es de aproximadamente 0,7 nM, resultando en la unión de aproximadamente 0,5% del radioligando y una unión específica que representa aproximadamente 70% de la unión total. Se definió la unión no específica como la cantidad de [³H]-(S)-4-[(etil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina unida en presencia de 10 mM de ligando no marcado. Todos los compuestos se sometieron a ensayo en un amplio abanico de concentraciones (de 10 pM a 10 mM) por duplicado. Los compuestos de ensayo (20 ml/pocillo) se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos (TreffLab) y se añadieron 180 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ (2 mM) (tampón de unión), 300 ml del radioligando [³H]-(S)-4-[(etil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina a una concentración de 3,3 x Kd en nM y 500 ml de las membranas (resuspendidas a razón de 60 mg de proteína por ml). Las placas de 96 pocillos profundos se incubaron durante 1 h a 4°C. Se terminaron las incubaciones mediante filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtros de fibra de vidrio GF/C (Perkin Elmer) presumergidos durante 1 h en polietilenimina (al 0,3%) y se lavaron 3 veces con 1 ml de tampón de unión frío. Tras la adición de 45 ml de Microscint 40 (PerkinElmer), se selló la placa Unifilter-96 y tras 1 h se midió la radioactividad utilizando el contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

40 Los compuestos preferentes mostraban un valor de Ki (µM) en el ratón o la rata en RAAT1 del orden de <0,01 mM, tal como se muestra en la tabla a continuación.

Ejemplo	Ki (µM) ratón/rata	Ejemplo	Ki (µM) ratón/rata	Ejemplo	Ki (µM) ratón/rata
1	0,0035/0,0006	26	0,0007/0,0008	51	0,0006/0,0004
2	0,0021/0,0001	27	0,0182/0,004	52	0,0046/0,0006
3	0,0022/0,0002	28	0,001/0,0005	53	0,1127/0,0265
4	0,0021/0,0006	29	0,0306/0,0035	54	0,0003/0,0004
5	0,0262/0,0033	30	0,1339/0,0083	55	0,005/0,0083
6	0,0002/0,0001	31	0,0133/0,0059	56	0,0019/0,0039
7	0,0017/0,0001	32	0,0019/0,0008	57	0,0005/0,0004
8	0,0002/0,0002	33	0,0096/0,0023	58	0,0002/0,0001
9	0,0032/0,0002	34	0,0387/0,0026	59	0,008/0,0008
10	0,0001/0,0001	35	0,0551/0,0023	60	0,0003/0,0002
11	0,0002/0,0004	36	0,0047/0,0004	61	0,0007/0,0002
12	0,1111/ -	37	0,0013/0,0012	62	0,0623/0,0132
13	0,0013/0,0001	38	0,007/0,0007	63	0,0084/0,0022
14	0,0008/0,0001	39	0,0128/0,0043	64	0,063/0,002
15	0,0005/0,0001	40	0,0024/0,001	65	0,0244/0,0032
16	0,0015/0,0004	41	0,0593/0,0031	66	0,023/0,0064
17	0,0013/0,0012	42	0,0008/0,0016	67	0,0412/0,0084
18	0,0012/0,0002	43	0,1072/0,0046	68	0,0651/0,0265
19	0,0002/0,0001	44	0,001/0,0011	69	0,0355/0,0407
20	0,0224/0,004	45	0,0077/0,0013	70	0,1341/0,0205
21	0,02/0,0005	46	0,0105/0,0012	71	0,0137/0,0011

ES 2 554 679 T3

22	0,0034/0,0002	47	0,0192/0,0024	72	0,0019/0,0007
23	0,0003/0,0002	48	0,0166/0,0012	73	0,02/0,0028
24	0,0182/0,0013	49	0,0007/0,0006	74	0,046/0,0146
25	0,0035/0,0007	50	0,0218/0,0006	75	0,4802/0,1044

5 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección.

10 Los compuestos de fórmula I pueden procesarse con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales del mismo, y similares, por ejemplo, a modo de dichos portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, ningún portador resulta habitualmente necesario en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Son portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

25 Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador terapéuticamente inerte también son un objeto de la presente invención, así como un procedimiento para su producción, que comprende reunir uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, otra u otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica conjuntamente con uno o más portadores terapéuticamente inertes.

30 Las indicaciones más preferentes según la presente invención son aquellas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de depresión, psicosis, enfermedad de Parkinson, ansiedad y trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

35 La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para los adultos puede variar entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1.000 mg al día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse como dosis individual o en dosis divididas y, además, también puede excederse el límite superior en el caso de que se encuentre que ello está indicado.

Formulación de tableta (granulación húmeda)

Ítem	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de 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 de magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

45 Procedimiento de preparación

1. Mezcla de los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granulado con agua purificada.
2. Secado de los gránulos a 50°C.
3. Molido de los gránulos en un equipo de molido adecuado.
- 50 4. Adición del ingrediente 5 y mezcla durante tres minutos; compresión en una prensa adecuada.

ES 2 554 679 T3

Formulación de cápsula

Ítem	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimiento de preparación

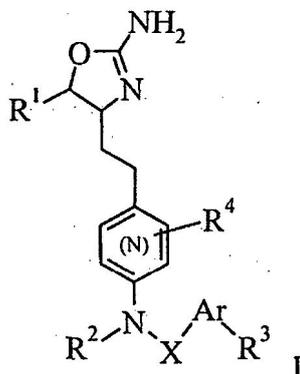
5

1. Mezcla de los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Adición de los ítems 4 y 5 y mezcla durante 3 minutos.
3. Rellenado de una cápsula adecuada.

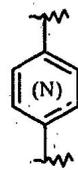
10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:

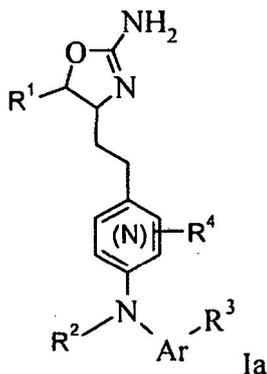


5 en la que:
 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,
 R² es hidrógeno o es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más de entre halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇
 10 sustituido con halógeno, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ciano, S-alquilo C₁₋₇, S(O)-alquilo C₁₋₇, S(O)₂-alquilo
 C₁₋₇, C(O)-alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₆,
 R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido con
 halógeno, ciano, S-alquilo C₁₋₇, S(O)-alquilo C₁₋₇, S(O)₂-alquilo C₁₋₇, C(O)-alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₆,
 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,

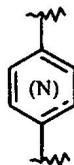


15 es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N puede encontrarse en posiciones diferentes,
 X es un enlace o -CH(CF₃)-,
 Ar es arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más R³,
 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 2. Compuesto de fórmula Ia, comprendido por compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,



25 en la que:
 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,
 R² es hidrógeno o es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más de entre halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇
 sustituido con halógeno, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ciano, S-alquilo C₁₋₇, S(O)-alquilo C₁₋₇, S(O)₂-alquilo
 C₁₋₇, C(O)-alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₆,
 30 R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido con
 halógeno, ciano, S-alquilo C₁₋₇, S(O)-alquilo C₁₋₇, S(O)₂-alquilo C₁₋₇, C(O)-alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₆,
 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,



es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N puede encontrarse en posiciones diferentes,

Ar es arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más R³,

5

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

3. Compuesto de fórmula la según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Ar es arilo, seleccionado de entre fenilo o naftilo.

10

4. Compuesto de fórmula la según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los compuestos son:

(S)-4-(4-(Naftalén-1-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (S)-4-(4-(8-Cloronaftalén-1-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (S)-4-[2-[4-(4-Cloro-fenilamino)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina,
 (S)-4-[2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina,
 (S)-4-[2-[4-(4-Trifluorometil-fenilamino)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina,
 (S)-4-[2-[4-(4-Metoxi-fenilamino)-fenil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina,
 (S)-4-(4-(3-Metil-4-(trifluorometoxi)fenilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (S)-4-[2-(4-Fenilamino-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina,
 (S)-4-(4-(p-Tolilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina, o
 (S)-4-(4-(3,4-Diclorofenilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina.

15

20

5. Compuesto de fórmula la según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Ar es heteroarilo, seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o quinolínilo.

25

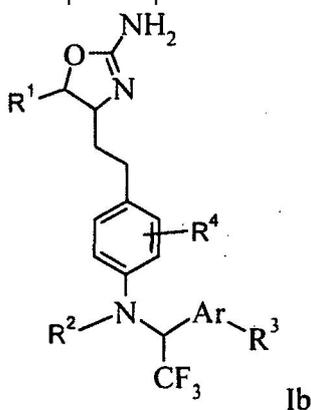
6. Compuesto de fórmula la según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5, en el que los compuestos son:

(S)-4-(4-(Quinolín-8-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (S)-4-(4-(5-Fluoropiridín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (S)-4-(4-(6-Metilquinolín-8-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-cloro-piridín-2-il)-amina,
 6-{4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-nicotinonitrilo,
 (S)-4-(4-(6-(Trifluorometil)pirimidín-4-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-fluoro-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(3-fluoro-piridín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-fluoro-piridín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-trifluorometil-piridín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-metil-pirimidín-4-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-metil-piridín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-trifluorometil-piridín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-pirazin-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-piridín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-metil-piridín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-metoxi-piridín-2-il)-amina,
 6-{4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-pirazin-2-carbonitrilo,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-pirimidín-4-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-metoxi-pirimidín-4-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(2-metil-pirimidín-4-il)-amina,
 (S)-4-(4-(Pirimidín-4-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-metoxi-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-etil-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-metoxi-pirimidín-2-il)-amina,
 5-{4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-pirazin-2-carbonitrilo,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-trifluorometil-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(3-cloro-pirazin-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-4-trifluorometil-piridín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-metil-pirazin-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(6-cloro-2-metoxi-pirimidín-4-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-metilsulfanil-pirimidín-2-il)-amina,

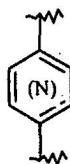
60

- 5 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-metil-pirimidín-2-il)-amina,
 1-(2-{4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-pirimidín-5-il)-etanona,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(4-metil-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-propyl-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(2-cloro-pirimidín-5-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-bromo-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((4S,5S)-2-Amino-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-ciclopropyl-pirimidín-2-il)-amina,
 10 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenil}-(5-etoxi-pirimidín-2-il)-amina,
 (S)-4-(4-(5-(Trifluorometil)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (S)-4-(4-(5-terc-Butilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 (S)-4-(4-(5-(Pentán-3-il)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 2-{4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-fenilamino}-pyrimidine-5-carbonitrilo,
 (S)-4-(4-(5-Ciclobutilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 15 (S)-4-(4-(5-Isopropilpirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina,
 {4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-fenil}-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina, o
 (S)-4-(4-(5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)pirimidín-2-ilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina.

7. Compuesto de fórmula Ib, comprendido por compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,



- 20 en la que:
 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,
 R² es hidrógeno o es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más de entre halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇
 sustituido con halógeno, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ciano, S-alquilo C₁₋₇, S(O)-alquilo C₁₋₇, S(O)₂-alquilo
 25 C₁₋₇, C(O)-alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₆,
 R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido con
 halógeno, ciano, S-alquilo C₁₋₇, S(O)-alquilo C₁₋₇, S(O)₂-alquilo C₁₋₇, C(O)-alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₆,
 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,



30 es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N puede encontrarse en posiciones diferentes,

Ar es arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más R³,

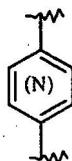
o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 35 8. Compuesto de fórmula Ib según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 7, en el que Ar es arilo, seleccionado de entre fenilo o naftilo.
9. Compuesto de fórmula Ib según cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 o 8, en el que los compuestos son:
 40 (4S)-4-(4-(1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina (mezcla 1:1 de epímeros)
 (+)-(S)-4-(4-((S)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina
 (-)-(S)-4-(4-((R)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina
 (4S)-4-(4-(2,2,2-Trifluoro-1-(3-fluorofenil)etilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina o
 45 (4S)-4-(4-(2,2,2-Trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etilamino)fenetil)-4,5-dihidrooxazol-2-amina.

10. Compuesto de fórmula Ib según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 7, en el que Ar es heteroarilo, seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o quinolinilo.

5

11. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que:

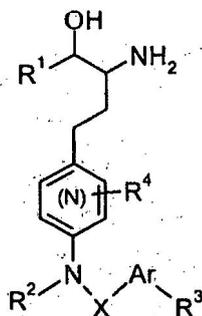


es piridinilo.

10

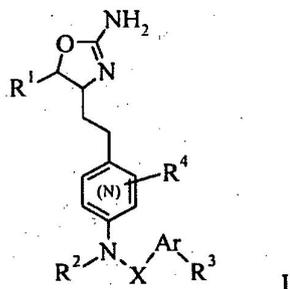
12. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 11, en el que el compuesto es {5-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidrooxazol-4-il)-etil]-piridín-2-il)-(5-cloro-pirimidín-2-il)-amina.

13. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, comprendiendo el procedimiento ciclar un compuesto de fórmula:



15

con bromuro de cianógeno (BrCN), produciendo un compuesto de fórmula:



20

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, preparado siguiendo un procedimiento según la reivindicación 13.

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

25

16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable para la utilización en el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos esquizofrenia, enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos de la alimentación, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad y dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y funcionamiento incorrecto de la homeostasis térmica del cuerpo, trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.

30

17. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la utilización como sustancias activas terapéuticas.

35

18. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la utilización como sustancias activas terapéuticas en el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer,
- 5 epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos metabólicos, trastornos de la alimentación, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y funcionamiento incorrecto de la homeostasis térmica del cuerpo, trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.
- 10 19. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos metabólicos, trastornos
- 15 de la alimentación, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y funcionamiento incorrecto de la homeostasis térmica del cuerpo, trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.