

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 633**

51 Int. Cl.:

C07D 263/28 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009 E 09780600 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2321287**

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

30 Prioridad:

24.07.2008 EP 08161060

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

19.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GALLEY, GUIDO;
GOERGLER, ANNICK;
GROEBKE ZBINDEN, KATRIN y
NORCROSS, ROGER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

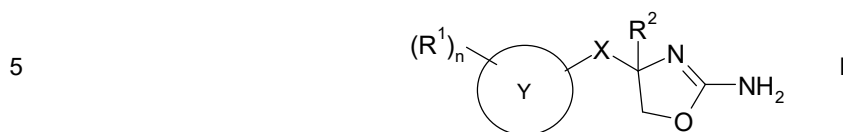
ES 2 556 633 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4,5-dihidro-oxazol-2-ilo

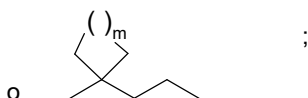
La invención está se refiere a compuestos abarcados por la fórmula



en los que

10 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-C_4} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-C_4} sustituido por halógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $S(O)_2$ -alquilo C_{1-C_4} , $C(O)OCH_2$ -fenilo, OCH_2 -fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para $n > 1$ pueden ser el mismo o diferente;

15 X es $-(CH_2)_2-CHR'$, $-CHR'-(CH_2)_2-$, $-CR''_2-(CH_2)_2-$, $-CH_2-CHR'-CH_2-$, $-CH_2-CR''_2-CH_2-$, $CF_2(CH_2-$,



20

para m siendo 0, 1, 2 o 3;

R' es alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno;

R'' es alquilo C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno;

25

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

Y es arilo, cicloalquilo o heteroarilo;

n es 1, 2 o 3;

o a una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

30

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

Además, todas las formas tautoméricas de los compuestos reivindicados abarcados por la fórmula I también están abarcados por la presente invención.

35

Los compuestos reivindicados abarcados por la presente fórmula I pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados a amina traza, cuyas enfermedades son depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de déficit de atención por hiperactividad, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos alimenticios, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo de energía y asimilación, trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.

40

45

Las 2-aminoxazolininas se describen en la literatura como agentes hipersensibles con buena afinidad por el receptor adrenérgico o como intermediarios en los procesos para la preparación de agentes farmacéuticos activos, por ejemplo en la PE 0 167 459, US 4,311,840, DE 2,253,555, Tetrahedron (2001), 57(1), 195 – 200 o en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (2004), 14(2), 313-316.

50

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I presentan una buena afinidad por los receptores asociados a amina traza (TAAR), especialmente para TAAR1.

55

Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos como esquizofrenia, enfermedades neurológicas como enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos como enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos como trastornos alimenticios, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos de consumo de energía y asimilación, trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.

60

Algunos de los efectos fisiológicos (es decir, efectos cardiovasculares, hipotensión, inducción de la sedación) que han sido descritos para los compuestos que se pueden unir a los receptores adrenérgicos (WO02/076950, WO97/12874 o EP 0717 037) pueden considerarse como efectos secundarios no deseados en el caso de medicamentos que pretenden tratar enfermedades del sistema nervioso central como se ha descrito anteriormente. Por lo tanto es deseable obtener medicamentos que poseen selectividad por el receptor TAAR1 vs receptores adrenérgicos. Los objetos de la presente invención muestran selectividad para el receptor TAAR1 sobre los

65

receptores adrenérgicos, en particular buena selectividad vs los receptores adrenérgicos humano y de rata alfa1 y alfa2.

5 Las aminas biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) juegan papeles importantes como neurotransmisores en el sistema nervioso central y periférico [1]. Su síntesis y almacenamiento, así como su degradación y recaptación tras la liberación están fuertemente reguladas. Un desequilibrio en los niveles de las aminas biogénicas se conoce que es responsable de alteraciones en la función cerebral bajo muchas condiciones patológicas [2-5]. Una segunda clase de compuestos amina endógenos, las llamadas aminas traza (TA del inglés "trace amines") se superponen significativamente con las aminas biogénicas clásicas respecto a su estructura, metabolismo y localización subcelular. Las TA incluyen p-tiramina, β-feniletilamina, triptamina y octopamina, y están presentes en el sistema nervioso de mamíferos a niveles generalmente inferiores a los de las aminas biogénicas clásicas [6].

15 Su desregulación está ligada a varias enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión [7] y para otras condiciones como el trastorno de déficit de atención por hiperactividad, dolor de cabeza por migraña, enfermedad de Parkinson, abuso de sustancias y trastornos alimenticios [8,9].

20 Durante mucho tiempo, sólo se han hipotetizado que existían receptores específicos de TA en base a los sitios de unión a TA de alta-afinidad anatómicamente discretos en el SNC de humanos y otros mamíferos [10,11]. De acuerdo con esto, se cree que los efectos farmacológicos de las TA están mediados a través de la maquinaria bien conocida de las aminas biogénicas clásicas, bien accionando su liberación, inhibiendo su recaptación o mediante reacción cruzada con sus sistemas de receptores [9,12,13]. Esta visión cambió significativamente con la reciente identificación de varios miembros de una nueva familia de GPCR, los receptores asociados a las aminas traza (TAAR) [7,14]. Existen 9 genes TAAR en humanos (incluyendo 3 pseudogenes) y 16 genes en ratón (incluyendo 1 pseudogen). Los genes TAAR no contienen intrones (con una excepción, TAAR2 contiene 1 intrón) y están localizados uno al lado del otro en el mismo segmento cromosómico. Las relaciones filogenéticas de los genes de los receptores, de acuerdo con una profunda comparación de la similitud del farmacóforo de GPCR y los datos farmacológicos sugieren que estos receptores forman tres subfamilias distintas [7,14]. TAAR1 está en la primera subclase de cuatro genes (TAAR1-4) altamente conservados entre humanos y roedores. Las TA activan el TAAR1 a través de Gα. la desregulación de las TA mostró que contribuían a la etiología de varias enfermedades como depresión, psicosis, trastorno de déficit de atención por hiperactividad, abuso de sustancias, enfermedad de Parkinson, dolor de cabeza por migraña, trastornos alimenticios, trastornos metabólicos y por lo tanto los ligandos de TAAR1 poseen un alto potencial para el tratamiento de estas enfermedades.

35 Por lo tanto, existe un gran interés para aumentar el conocimiento sobre los receptores asociados a aminas traza.

Referencias utilizadas:

1 Deutch, A.Y. y Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. En *Fundamental Neuroscience* (2ª ed.) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. y Squire, L.R., eds.), pp. 193-234, Academic Press;

40 2 Wong, M.L. y Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;

3 Carlsson, A. et al. (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260;

4 Tuite, P. y Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352,

45 5 Castellanos, F.X. y 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 Amines and the Brain*. [Proceedings of a Study Group at the 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico] (1976);

50 7 Lindemann, L. y Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281;

8 Branchek, T.A. y Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;

55 9 Premont, T.A. et al. (2001) Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;

10 Mousseau, D.D. y Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291;

11 McCormack, J.K. et al. (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101;

60 12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;

13 Parker, E.M. y Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, phenyletylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210;

65 14 Lindemann, L. et al. (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.

Un objeto de la presente invención son compuestos específicos comprendidos en el alcance de la fórmula I.

Las indicaciones preferibles para utilizar los compuestos de la presente invención son depresión, psicosis, enfermedad de Parkinson, ansiedad, diabetes y trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

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

10 Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi inferior" indica un grupo en el que el residuo alquilo es como se ha definido anteriormente y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ y similares.

20 Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi inferior sustituido por halógeno" indica un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por halógeno, por ejemplo OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF₂CF₃ y similares.

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

El término "cicloalquilo" es un anillo alquileno, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.

25 El término "arilo" indica un anillo aromático monocíclico o bicíclico, por ejemplo fenilo o naftilo. Es preferible fenilo.

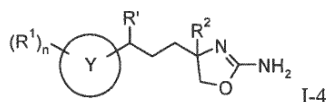
El término "heteroarilo" indica un anillo aromático de uno o dos miembros, en el que al menos un átomo de C está sustituido por un heteroátomo, por ejemplo piridina-2- o 3-ilo, pirimidina-2-ilo o quinolina-6 o 7-ilo.

30 El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca las sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, 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.

35 Los siguientes compuestos están descritos por la presente invención:

Los compuestos específicos que siguen

- 40 (4S)-4-(4,4,4-trifluoro-3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-(3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-(3-fenil-pentil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-[3-(4-fluoro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-[3-(4-fluoro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-metil-4-(3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-[3-(4-cloro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 45 (4S)-4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-(3-m-tolil-pentil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[(R)-3-(4-fluoro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (4S)-4-[3-(3,5-difluoro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 50 están abarcados por un compuesto de fórmula I-4



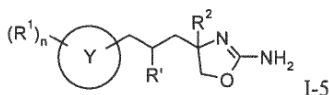
en donde

- 55 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C(O)O-alquilo C₁₋₇, S(O)₂-alquilo C₁₋₇, C(O)OCH₂-fenilo, OCH₂-fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para n > 1 pueden ser el mismo o diferente;
- 60 R' es alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno;
- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C₃₋₆ o piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;
- n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

El compuesto específico (4S)-4-(2-metil-3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina está comprendido en un compuesto de fórmula I-5

5



en el que

10 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxí, C(O)O-alquilo C₁₋₇, S(O)₂-alquilo C₁₋₇, C(O)OCH₂-fenilo, OCH₂-fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para n > 1 pueden ser el mismo o diferente;

15 R² es alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C₃₋₆ o piridin-2-o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo,

n es 1, 2 o 3;

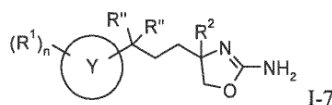
o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

20 Los siguientes compuestos específicos:

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

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

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



25

en el que

30 R¹ es hidrógeno, alquilo C_{1-C7}, alcoxi C_{1-C7}, alquilo C_{1-C7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-C7} sustituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxí, C(O)O-alquilo C_{1-C7}, S(O)₂-alquilo C_{1-C7}, C(O)OCH₂-fenilo, OCH₂-fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para n > 1 pueden ser el mismo o diferente;

R^{''} es alquilo C_{1-C7} o alquilo C_{1-C7} sustituido por halógeno;

35 R² es hidrógeno o alquilo C_{1-C7};

Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C₃₋₆ o piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;;

n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

Los siguientes compuestos específicos

40

(S)-4-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

(S)-4-[2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

45 (S)-4-{2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-{2-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

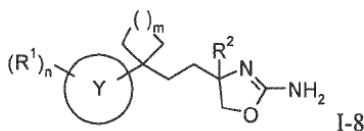
(S)-4-[2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

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

50 (S)-4-[2-[1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o

(S)-4-[2-[1-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

están comprendidos en un compuesto de fórmula I-8



en el que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , $C(O)OCH_2$ -fenilo, OCH_2 -fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para $n > 1$ pueden ser el mismo o diferente;

m es 0, 1, 2 o 3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C_{3-6} o pirimidin-2- o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;

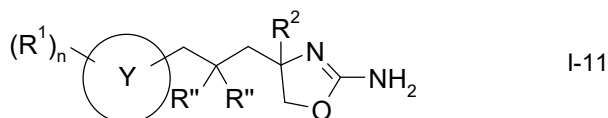
n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

El siguiente compuesto específico

(*RS*)-4-(2,2-dimetil-3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

esta comprendido en un un compuesto de fórmula I-11



en el que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , $C(O)OCH_2$ -fenilo, OCH_2 -fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para $n > 1$ pueden ser el mismo o diferente;

R'' es alquilo C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

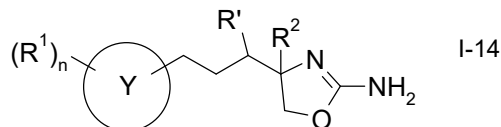
Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C_{3-6} o piridin-2- o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;

n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

El siguiente compuesto específico

(*4S*)-4-(1-metil-3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina está comprendido en un compuesto de fórmula I-14



en el que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , $C(O)OCH_2$ -fenilo, OCH_2 -fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para $n > 1$ pueden ser el mismo o diferente;

R' es alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C_{3-6} o piridin-2- o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;

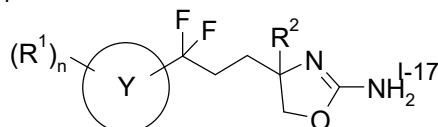
n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

El siguiente compuesto específico:

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

está abarcado por un compuesto de fórmula I-17



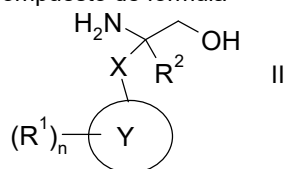
en el que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , $C(O)OCH_2$ -fenilo, OCH_2 -fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno;

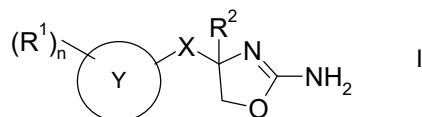
R^2 halógeno, en el que los sustituyentes para $n > 1$ pueden ser el mismo o diferente;
 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;
 Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C_{3-6} o piridin-2- o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;
 n es 1, 2 o 3;
 5 o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo, mediante los procesos descritos a continuación, dichos procesos comprenden

10 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



20 con bromuro de cianógeno en un compuesto de fórmula

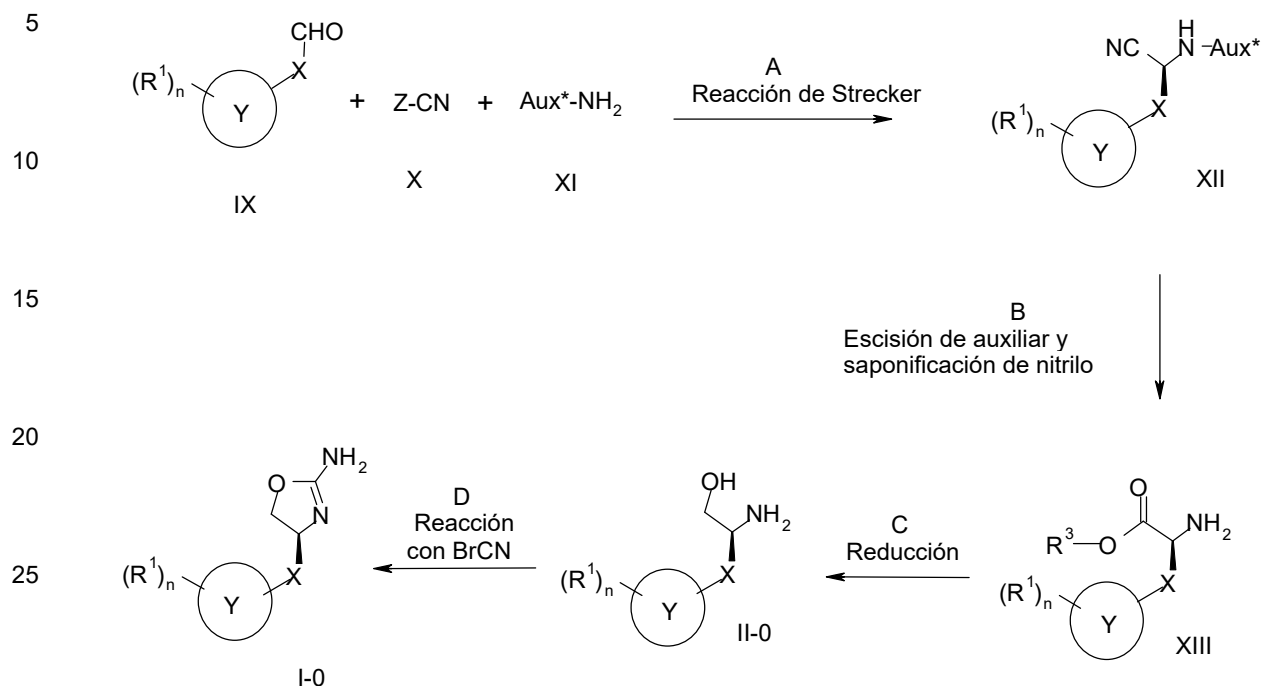


en el que las definiciones son como se ha descrito anteriormente o si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

30 La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. La síntesis de los compuestos de la invención se muestra en los siguientes esquemas 1-18. La habilidad necesaria para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes es conocida por los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos poseen el significado dado anteriormente a no ser que se indique lo contrario.

35 En más detalle, los compuestos de fórmula I pueden fabricarse mediante los métodos dados a continuación, mediante los métodos dados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidas por los expertos en la materia. La secuencia de reacción no está limitada al dispuesto en los esquemas 1 a 18, no obstante, dependiendo de los materiales de partida y su correspondiente reactividad, los pasos de la secuencia de reacción pueden alterarse libremente. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos dados a continuación, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la materia.

40

PROCEDIMIENTO GENERALEsquema 1

Los sustituyentes son como se ha descrito anteriormente, R³ es metilo o etilo, Z es trimetilsililo o dietilaluminio y Aux* es (S)-1-feniletilo, (S)-1-(4-metoxifenil)etilo o (S)-p-toluenosulfinilo.

Paso A: La reacción de un aldehído IX adecuado, una fuente de cianuro X y una amina quiral XI para formar aminonitrilo XII puede lograrse como una reacción en un solo paso o como un proceso por pasos mediante varios métodos conocidos por los expertos en la materia (esta transformación se conoce como reacción Asimétrica o diastereoselectiva de Strecker, véase Juaristi et al, *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 10, 2441).

Las condiciones preferibles son un procedimiento en dos pasos utilizando (S)-(+)-p-toluenosulfinamida y etóxido de titanio en diclorometano a temperatura ambiente durante la noche como primer paso seguido de la adición de cianuro de dietilaluminio en tetrahidrofurano a -78 °C durante la noche como segundo paso tal como se describe por ejemplo en Davis et al en *Heterocycles* 2002, 58, 251.

Paso B: La escisión del auxiliar y la saponificación del nitrilo puede efectuarse bajo condiciones ácidas en diferentes solventes. Los ácidos adecuados son ácidos minerales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o ácidos orgánicos como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un solvente como MeOH o EtOH entre -40 y 100 °C.

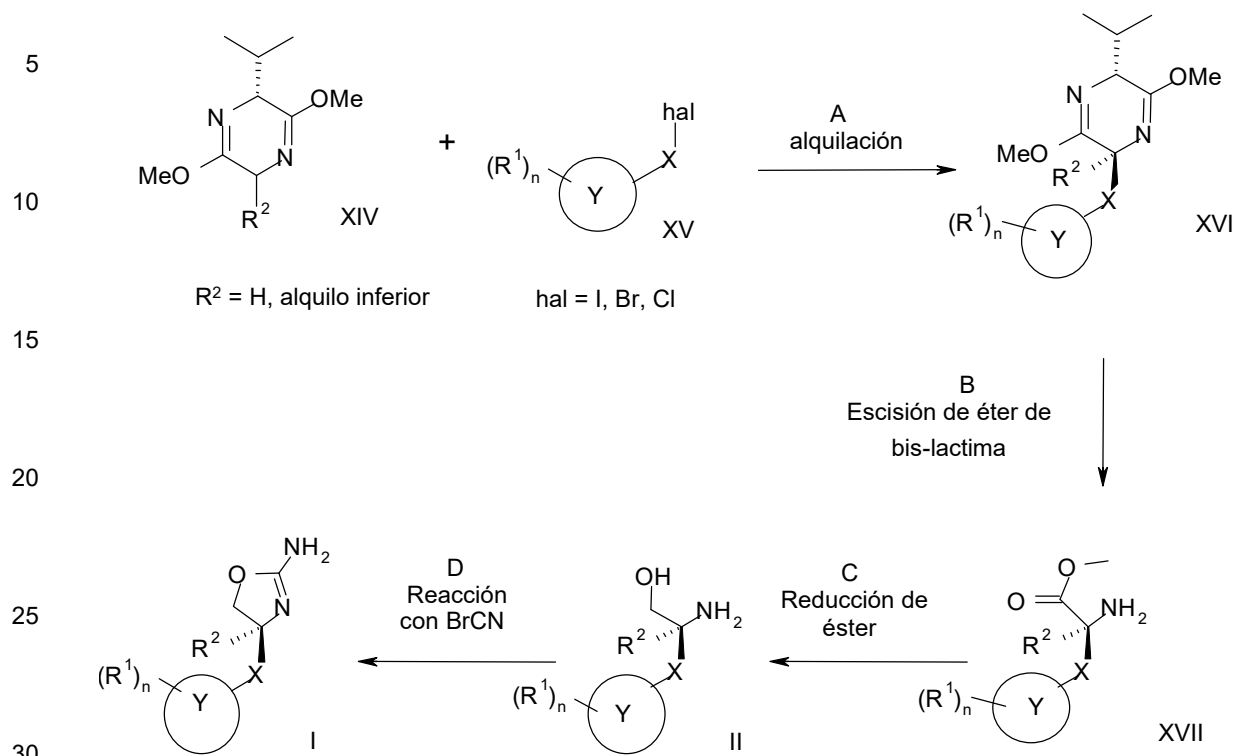
Las condiciones preferibles son reflujo con HCl 5,5 N en EtOH durante 4 horas.

Paso C: La reducción de un grupo éster (R³ = metilo o etilo) puede efectuarse mediante tratamiento con LiAlH₄, LiBH₄, NaBH₄ o Red-Al en un solvente adecuado como 1,2-dimetoxietano, THF, éter dietílico, tolueno, MeOH o EtOH a -78 °C -> reflujo durante 1 – 24 horas.

Las condiciones preferibles son LiAlH₄ en THF a t.a. o a 50 °C durante varias horas.

Paso D: La ciclación del amino alcohol en los correspondientes 2-aminooxazolinas puede lograrse 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 0 °C a t.a. durante la noche.

Esquema 2



Los sustituyentes son como se ha descrito anteriormente.

35 Paso A: La desprotonación de éter de bis-lactima XIV (también llamado "auxiliar quiral de Schöllkopf") con una base adecuada como *n*-butil-litio o *tert*-butil-litio en un solvente orgánico apropiado como tetrahidrofurano a baja temperatura, opcionalmente en presencia de un aditivo como hexametilfosforamida, seguido por la adición del haluro orgánico XV y reacción durante varias horas conduce al producto XVI (Vassiliou, S. *et al Synlett* **2003**, 2398-2400; Schöllkopf, U. *Topics Curr. Chem.* **1983**, 109, 65).

40 Las condiciones preferibles son el uso de *tert*-butil-litio y un yoduro orgánico en tetrahidrofurano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y permitiendo a la mezcla alcanzar temperatura ambiente durante la noche.

45 Paso B: La escisión del producto de éter de bis-lactima XVI bajo condiciones ácidas utilizando un ácido mineral como HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 o un ácido orgánico como CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o ácido *p*-toluenosulfónico en un solvente como acetonitrilo, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O entre 0 y $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Las condiciones preferibles son 10 % ácido trifluoroacético en una mezcla de agua y acetonitrilo (1:3) a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la noche.

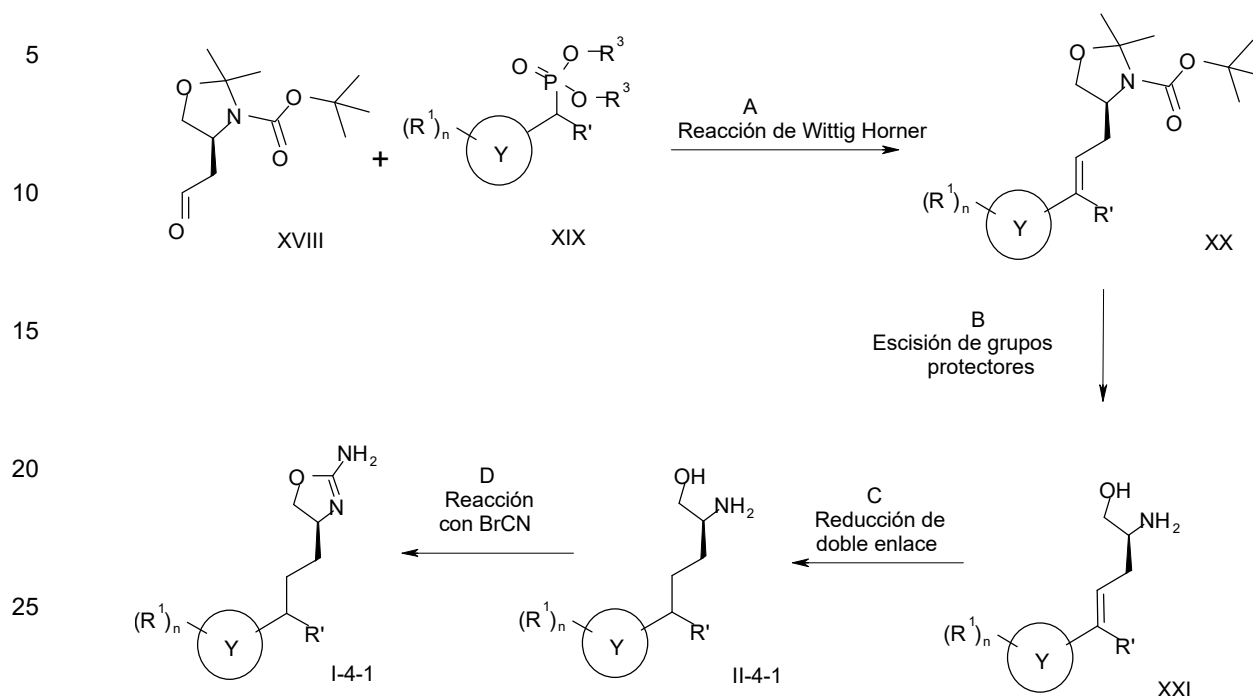
50 Paso C: La reducción del éster XVII puede efectuarse mediante tratamiento con LiAlH_4 , LiBH_4 , NaBH_4 o Red-Al en un solvente adecuado como 1,2-dimetoxietano, THF, éter dietílico, tolueno, MeOH o EtOH a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ \rightarrow reflujo durante 1 – 24 horas.

Las condiciones preferibles para ácidos y ésteres son LiAlH_4 en THF a t.a. durante la noche.

55 Paso D: La ciclación del amino alcohol II en las correspondientes 2-aminooxazolinas I puede lograrse mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como solvente y K_2CO_3 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 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a t.a. durante la noche.

60

Esquema 3



Los sustituyentes son como se ha descrito anteriormente y R^3 es metilo o etilo.

Paso A: La reacción de Wittig Horner entre (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo XVIII (CAS 147959-19-1) y un fosfonato de dialquilo bencilo-sustituido XIX puede lograrse utilizando una base como NaH, KOtBu, NaOMe, NaOEt, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA en un solvente como THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos a temperaturas entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $-80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 min. a 8 horas y si es apropiado la adición opcional de un éter corona para la generación de iluros y después condensando el iluro con el compuesto carbonilo en el mismo solvente a una temperatura entre 0 y $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 – 24 horas. Alternativamente, la base, el compuesto carbonilo y la base y el éter de corona opcional pueden añadirse a la mezcla de reacción a la vez sin la preformación del iluro a temperaturas entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $80\text{ }^\circ\text{C}$.

Las condiciones preferibles son formación de iluro a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ utilizando solución LDA en hexano/THF como base y THF como solvente, hacer reaccionar el fosfonato durante 30 min. a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, y después la condensación con el componente carbonilo a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y después dejar calentar a temperatura ambiente durante la noche.

Paso B: La escisión simultánea de los grupos protectores amino alcohol puede efectuarse con un ácido mineral como HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 o un ácido orgánico como CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un solvente como CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O entre 0 y $60\text{ }^\circ\text{C}$.

Las condiciones preferibles son HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente durante 18 horas.

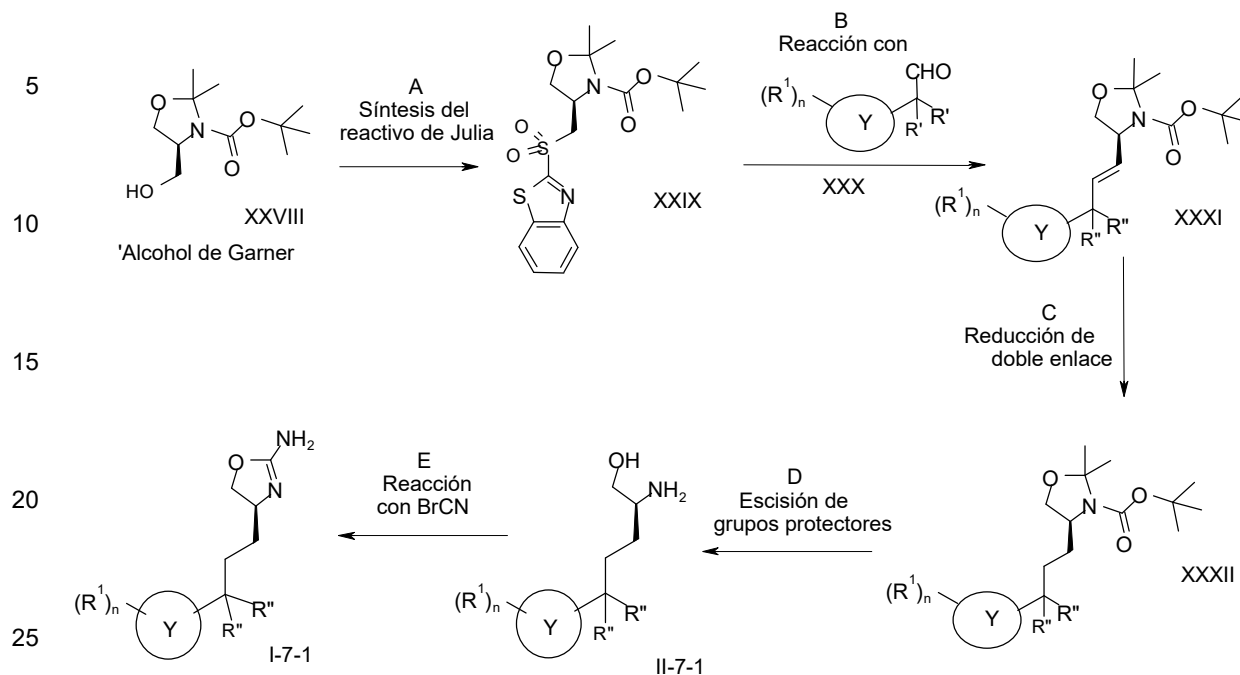
Paso C: La reducción del alqueno puede efectuarse mediante hidrogenación con hidrógeno bajo presión normal o elevada o mediante hidrogenación de transferencia utilizando formato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógeno con un catalizador como PtO_2 , Pd-C o níquel Raney en solventes como MeOH, EtOH, H_2O , dioxano, THF, HOAc, EtOAc CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF o mezclas de los mismos. Alternativamente, la reducción del alqueno puede efectuarse mediante Mg en MeOH o mediante LiAlH_4 en THF o éter dietílico.

Las condiciones preferibles para $R^1 \neq$ yodo, bromo o cloro, son hidrogenación en presencia de Pd/C como catalizador con EtOH como solvente.

Las condiciones preferibles para $R^1 =$ yodo, bromo o cloro son hidrogenación en presencia de PtO_2 como catalizador con THF o EtOAc como solvente.

Paso D: La ciclación del amino alcohol en la correspondiente 2-aminooxazolina puede lograrse mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como solvente y K_2CO_3 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 $0\text{ }^\circ\text{C}$ a t.a. durante la noche.

Esquema 4



Los sustituyentes son como se ha descrito anteriormente.

30 Paso A: La síntesis del reactivo de Julia (derivado de benzotiazol-2-sulfonilo) XXIX a partir del "alcohol de Garner" XXVIII se logró como se describe en la bibliografía (Dandanpani, S. et al., Journal of Organic Chemistry 2005, 70(23), 9447).

35 Paso B: La reacción de Julia entre un aldehído XXX y el compuesto sulfonilo de benzotiazol puede lograrse utilizando una base como LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA, KOtBu, DBU en un solvente como THF, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, DMF o mezclas de los mismos a temperaturas entre $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ – t.a. durante 15 min. y 8 horas para la generación del anión y después condensar el iluro con el compuesto carbonilo en el mismo solvente a temperaturas entre $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y t.a. durante 1 – 24 horas.

40 Las condiciones preferibles son generación de anión con LiHMDS a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF y la posterior condensación con el componente carbonilo bajo las mismas condiciones.

45 Paso C: La reducción del alqueno puede efectuarse mediante hidrogenación con hidrógeno bajo presión normal o elevada o mediante transferencia de la hidrogenación utilizando formato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógeno con un catalizador como PtO_2 , Pd-C o níquel Raney en solventes como MeOH, EtOH, H_2O , dioxano, THF, HOAc, EtOAc CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF o mezclas de los mismos. Alternativamente, la reducción del alqueno puede efectuarse mediante Mg en MeOH o mediante LiAlH_4 en THF o éter dietílico.

50 Las condiciones preferibles para $\text{R}^1 \neq$ yodo, bromo o cloro son hidrogenación en presencia de Pd/C como catalizador con EtOH como solvente.

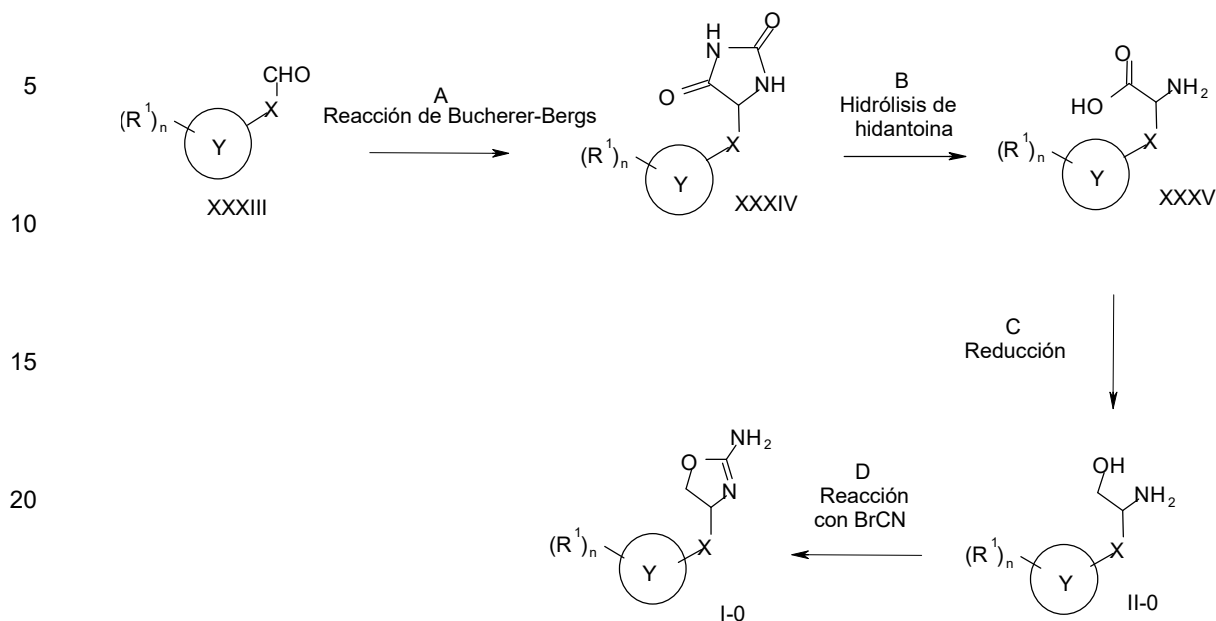
Las condiciones preferibles para $\text{R}^1 =$ yodo, bromo o cloro son hidrogenación en presencia de PtO_2 como catalizador con THF o EtOAc como solvente.

55 Paso D: La escisión simultánea de los grupos protectores amino alcohol puede efectuarse con un ácido mineral como HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 o un ácido orgánico como CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o ácido p-toluenosulfónico en un solvente como CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O entre 0 y $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

60 Las condiciones preferibles son HCl 2N en EtOH a reflujo durante 1 -3 horas o HCl 4N en dioxano a t.a. durante la noche.

65 Paso E: La ciclación del amino alcohol en la correspondiente 2-aminoxazolina puede lograrse mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en THF como solvente y K_2CO_3 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 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a t.a. durante la noche.

Esquema 5



Los sustituyentes son como se ha descrito anteriormente.

30 Paso A: Se prepara una hidantoina XXXIV mediante tratamiento del aldehído apropiado XXXIII con carbonato amónico y cianuro sódico o cianuro potásico en una mezcla de EtOH o MeOH y agua a t.a. -> 100 °C durante varias horas hasta varios días.

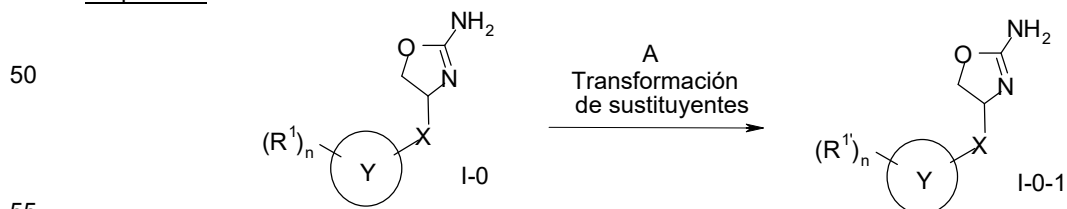
35 Paso B: La hidrólisis de la hidantoina XXXIV se efectúa mediante tratamiento con NaOH 1N – 4N a 60 °C – 120 °C durante varias horas hasta varios días.

Paso C: La reducción del aminoácido XXXV en el correspondiente amino alcohol II-0 puede efectuarse mediante tratamiento con LiAlH₄, Red-Al, DIBAH, BH₃ o LiBH₄/TMS-Cl en un solvente adecuado como 1,2-dimetoxietano, THF, éter dietílico o tolueno a -78 °C -> reflujo durante 1 – 24 horas.

40 Las condiciones preferibles son LiBH₄/TMSCl en THF a t.a. o a 0 °C -> t.a. durante varias horas.

45 Paso D: La ciclación del amino alcohol en la correspondiente 2-aminooxazolina puede lograrse 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 0 °C a t.a. durante la noche.

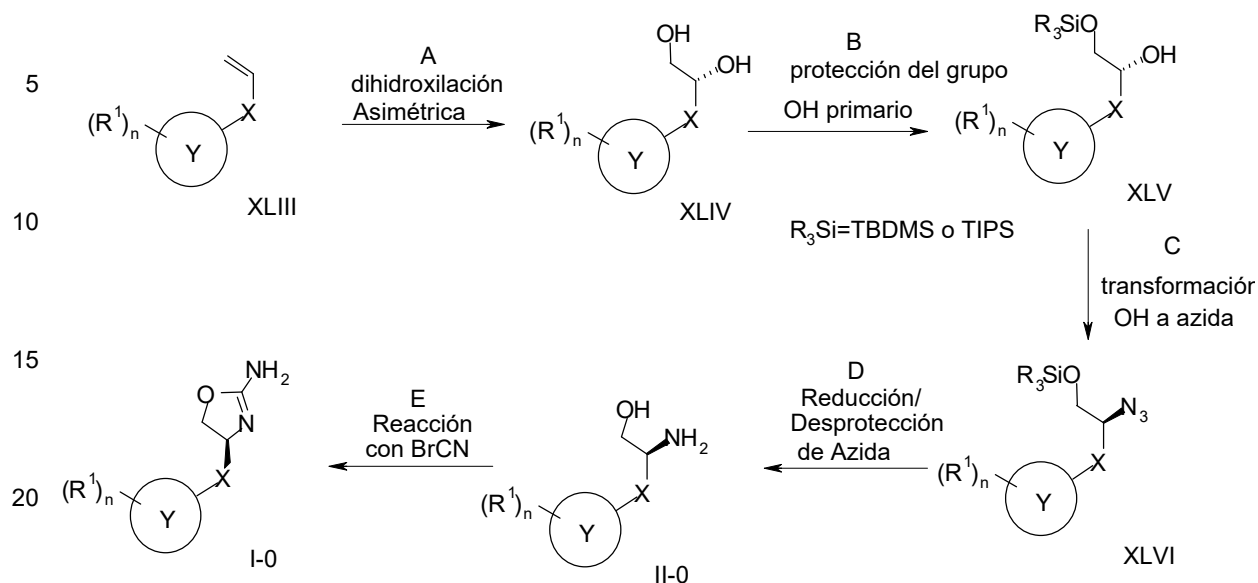
Esquema 6



60 Paso A: Los compuestos I-0 con sustituyentes adecuados de R¹ pueden transformarse en nuevos compuestos I-0-1 llevando otros sustituyentes R¹. Dicha transformación puede ser una desbencilación (R¹ = O-bencilo transformado en R¹ = OH). Una desbencilación puede lograrse mediante hidrogenación con hidrógeno bajo presión normal o elevada o mediante transferencia de la hidrogenación utilizando formato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógeno con un catalizador como PtO₂, Pd-C o níquel Raney en solventes como MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc, EtOAc CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF o mezclas de los mismos.

65 Las condiciones preferibles para una desbencilación son el uso de 1 atmósfera de hidrógeno y paladio sobre carbono en metanol a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 7



Paso A: La dihidroxilación asimétrica de la olefina XLIII puede lograrse mediante la reacción con el compuesto osmio(IV) como tetróxido de osmio o osmiato potásico, un oxidante como ferricianuro potásico y un ligando quiral como (DHQ)2PHAL en un solvente adecuado como una mezcla de terc-butanol-agua como se describe en Sharpless et al en Chem. Reviews 1994, 94, 2483-2547. Estos reactivos pueden comprarse por separado o como una mezcla preformada llamada AD-mix alpha.

Las condiciones preferibles son agitar la olefina con AD-mix alpha en terc-butanol y agua durante 2 días a 0°C.

Paso B: El diol XLIV puede transformarse en el compuesto sililo XLV mediante reacción con agentes sililantes adecuados como cloruro de terc-butildimetilsililo o cloruro de triisopropilsililo y una base como imidazol, trietilamina, N-etildispropilamina, piridina o dimetilaminopiridina en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida o acetato de etilo.

Las condiciones preferibles son cloruro de terc-butildimetilsililo, imidazol y dimetilaminopiridina en tetrahidrofurano a 0 °C durante 2 horas seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente.

Paso C: La formación de la azida XLVI puede lograrse mediante la primera transformación del grupo OH del compuesto sililo XLV en un grupo saliente mejor seguido por la reacción con una azida inorgánica como azida sódica. Este grupo saliente mejor puede ser un metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, yoduro, bromuro o similares. La transformación en el metanosulfonato puede efectuarse mediante el uso de cloruro de metanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico y una base como trietilamina, piridina, N-etildispropilamina o similares en un solvente adecuado como diclorometano o tetrahidrofurano. La transformación en el yoduro puede lograrse mediante el uso de yodo, imidazol y una fosfina como trifenilfosfina. La reacción con una azida inorgánica puede lograrse haciendo reaccionar el metanosulfonato con azida sódica en un solvente adecuado como dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperatura ambiente o temperatura elevada.

Las condiciones preferibles son transformación del alcohol en el mesilato mediante el uso de cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en diclorometano a 0 °C durante 2 horas seguido por reacción con azida sódica durante la noche a 100°C en dimetilformamida.

Paso D: La transformación de la azida XLVI en el aminoalcohol II-0 puede lograrse utilizando una tetrahidruroaluminato como hidruro de aluminio-litio en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, éter dietílico o dioxano a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del solvente utilizado. Durante la reconstitución acuosa, el grupo sililo puede ya eliminarse o eliminarse después agitando con ácido o una fuente de fluoruro como fluoruro de tetrabutilamonio en un solvente adecuado como tetrahidrofurano. Alternativamente, puede utilizarse una reacción de la azida XLVI con una fosfina como trifenilfosfina y agua en un solvente como metanol o tetrahidrofurano (conocida como reacción de Staudinger) seguido por la eliminación del grupo sililo con ácido o una fuente de fluoruro. Otro método puede ser la hidrogenación de la azida XLVI utilizando un catalizador como paladio sobre carbono seguido de la eliminación del grupo sililo con ácido o una fuente de fluoruro.

Las condiciones preferibles son hidruro de aluminio-litio en THF a temperatura ambiente durante 24 horas.

Paso E: La ciclación del amino alcohol en la correspondiente 2-aminooxazolina puede lograrse mediante tratamiento con bromuro de cianogeno en THF como solvente y K_2CO_3 como base a temperatura ambiente durante la noche, o

mediante tratamiento con bromuro de cianógeno en metanol como solvente y acetato sódico como base a 0 °C a temperatura ambiente durante la noche.

Aislamiento y purificación de los compuestos

5 El aislamiento y la purificación de los compuestos e intermediarios descritos aquí puede efectuarse, si se desea, mediante cualquier separación adecuada o proceso de purificación como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía en capa gruesa, cromatografía líquida preparativa de alta o baja presión o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de procesos de separación y aislamiento adecuados se pueden obtener por referencia a las preparaciones y ejemplos siguientes. No obstante, pueden utilizarse otros procesos de separación y aislamiento equivalentes. Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de fórmula I pueden separarse utilizando HPLC quiral.

Sales de compuestos de fórmula I

15 Los compuestos de fórmula I son básicos y pueden convertirse en las correspondientes sales de adición ácida. La conversión se logra mediante tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

20 Normalmente, la base libre se disuelve en un solvente orgánico inerte como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y el ácido se añade en un solvente similar. La temperatura se mantiene entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución con un solvente menos polar.

25 Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres mediante tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada como hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

30 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención poseen una buena afinidad a los receptores asociados a las aminas traza (TAAR), especialmente TAAR1.

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo dado previamente.

Materiales y métodos

35 Construcción de plásmidos de expresión de TAAR y líneas celulares transfectadas de forma estable
Para la construcción de plásmidos de expresión, se amplificaron las secuencias codificantes de TAAR 1 de humanos, ratas y ratones a partir de DNA genómico esencialmente como se describe en Lindemann et al. [14]. El sistema Expand High Fidelity PCR de (Roche Diagnostics) se utilizó con Mg^{2+} 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 pRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California), y se verificaron las secuencias de los vectores de expresión antes de su introducción en líneas celulares.

45 Las células HEK293 (ATCC N° CRL-1573) se cultivaron esencialmente como se describe en Lindemann et al. (2005). Para la generación de líneas celulares transfectadas de forma estable, se transfectaron células HEK293 con los plásmidos de expresión pRESneo2 que contienen las secuencias que codifican TAAR (descritas anteriormente) con Lipofectamina 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y 24 horas después de la transfección el medio de cultivo se suplementó con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Tras un periodo de cultivo de alrededor de 10 días, se aislaron los clones, se expandieron y se ensayaron para su respuesta a aminas traza (todos los compuestos se compraron a Sigma) con el sistema de inmunoensayo enzimático (EIA) de cAMP de Biotrak (Amersham) seguido del proceso de EIA sin acetilación proporcionado por el fabricante. Las líneas de células monoclonales que presentaron de forma estable una CE_{50} para un periodo de cultivo de 15 pases, se utilizaron para todos los estudios posteriores.

Preparación de membranas y unión de radioligandos

55 Las células en confluencia se enjuagaron con tampón fosfato salino enfriado con hielo sin Ca^{2+} ni Mg^{2+} que contiene EDTA 10 mM y se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min. a 4 °C. El botón de centrifugado se lavó entonces dos veces con tampón fosfato salino enfriado con hielo y el botón de centrifugado se congeló inmediatamente por inmersión en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C hasta su utilización. El botón celular se suspendió entonces en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 que contiene EDTA 10 mM, y se homogeneizó con un Polytron (PT 3000, Kinematica) a 10000 rpm durante 10 s. El homogenado se centrifugó a 48000Xg durante 30 min. a 4 °C y el botón celular se resuspendió en 20 ml HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 que contiene EDTA 0,1 mM (tampón A), y se homogeneizó con un Polytron a 10000 rpm durante 10 s. El homogenado se centrifugó entonces a 48000Xg durante 30 min. a 4 °C y el botón celular se resuspendió en 20 ml de tampón A, y se homogeneizó con un Polytron a 10000 rpm durante 10 s. La concentración de proteína se determinó mediante el método de Pierce (Rockford, IL). El homogenado se centrifugó entonces a 48000Xg durante 10 min. a 4 °C, se resuspendió en HEPES-NaOH (20 mM),

pH 7,0 que incluye MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ g de proteína por ml y (2 mM) (tampón B) a 200 homogenizado con un Polytron a 10000 rpm durante 10 s.

5 El ensayo de unión se realizó a 4 °C en un volumen final de 1 ml, y con un tiempo de incubación de 30 min. El radioligando [³H]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolina se utilizó a una concentración igual al valor K_d calculado de 60 nM para proporcionar una unión de alrededor del 0,1 % de la concentración total de radioligando añadido, y un unión específica que representa aproximadamente el 70 – 80 % de la unión total. La unión no específica se define como la cantidad de [³H]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolina unida en presencia del ligando apropiado no marcado (10µM). Los ligandos que compiten se analizaron en un amplio rango de concentraciones (10 pM – 30 µM). La concentración final de dimetilsulfóxido en el ensayo fue del 2%, y no afectó a la unión del radioligando. Cada experimento se realizó por duplicado. Todas las incubaciones finalizaron mediante una filtración rápida a través de placas UniFilter-96 (Packard Instrument Company) y filtro de vidrio GF/C, prehumedecido durante al menos 2 h en polietilimina al 0,3%, y utilizando un recogedor de células Filtermate 96 (Packard Instrument Company). Los tubos y filtros se lavaron entonces 3 veces con alícuotas de 1 ml de tampón B frío. Los filtros no se secaron y se empaparon con Ultima gold (45 µl/pocillo, Packard Instrument Company) y se contó la radioactividad unida mediante un contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

20 Los compuestos preferibles muestran un valor de Ki (µM) en ratones sobre TAAR1 en el rango de <0,01 µM como se muestra en la tabla a continuación.

Ejemplo	Ki(µM)ratón	Ejemplo	Ki(µM)ratón	Ejemplo	Ki(µM) ratón
7	0,0032	60	0,0025	144	0,0005
13	0,0073	89	0,0059	162	0,0022
14	0,0056	90	0,008		
17	0,0012	91	0,0006		
18	0,0026	108	0,0014		
25	0,003	110	0,0059		
26	0,0007	115	0,0031		
27	0,0017	116	0,0011		
28	0,0013	124	0,001		
30	0,0004	142	0,0013		
31	0,0005	143	0,0009		

25 Los compuestos reivindicados comprendidos en la 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 comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, no obstante, efectuarse también por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección.

30 Los compuestos reivindicados comprendidos en la fórmula I pueden procesarse con transportadores farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semisólidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no son normalmente necesarios transportadores en el caso de cápsulas blandas de gelatina. Los transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los transportadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos o semilíquidos y similares.

40 Las preparaciones farmacéuticas pueden, además, contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden también contener aún otras sustancias terapéuticas valiosas.

45 Los medicamentos que contienen un compuesto reivindicado comprendido en la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un transportador terapéuticamente inerte son también un objeto de la presente invención, así como un proceso para su producción, que comprende traer uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas diferentes en una forma de administración galénica junto con uno o más transportadores terapéuticamente inertes.

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

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y deberá, por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral la dosificación para adultos puede variar desde alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de las correspondientes cantidades de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La dosificación diaria puede administrarse como una dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior puede también excederse cuando se crea que debe ser indicado.

Formulación de comprimidos (Granulación húmeda)

Elemento	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
10	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
15	5. Estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los elementos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el elemento 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Formulación de Cápsulas

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

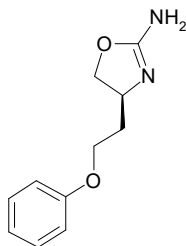
Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los elementos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los elementos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Rellenar en una cápsula adecuada.

Solo los ejemplos específicos 7, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 22, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 38, 42, 60, 89, 91, 108, 110, 115, 116, 124, 142, 143 y 144 están abarcados por el presente invento.

Ejemplo 1

(S)-4-(2-Fenoxi-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-fenoxi-butirato de metilo

A una solución agitada de (S)-(terc-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-butirato de metilo (1,43 g; CAS 120042-11-7) en THF (4 ml) se le añadió fenol (692 mg), trifenilfosfina (1,77 g) y diisopropil azodicarboxilato (1,36 g). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc 100:0 -> 90:10) para proporcionar (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-fenoxi-butirato de metilo (1,16 g, 61 %) como un aceite amarillo claro. EM (ISP): 210,1 ([M+H-BOC]⁺).

b) (S)-2-Amino-4-fenoxi-butirato de metilo

A una solución de (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-fenoxi-butirato de metilo (1,15 g) en diclorometano (3 ml) se añadió bajo una atmósfera de argón ácido trifluoroacético (4,2 ml). La mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con una solución de bicarbonato sódico hasta que el pH fue básico y se extrajo con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto se utilizó sin purificación para el siguiente paso, aceite amarillo. EM (ISP): 210,3 ([M+H]⁺).

c) (S)-2-Amino-4-fenoxi-butan-1-ol

A una suspensión de hidruro de aluminio litio (282 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió una solución de (S)-2-amino-4-fenoxi-butarato de metilo (778 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 50 °C. La solución de hidróxido sódico (4N) se añadió hasta que cesó la evolución del gas y la suspensión se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/ MeOH = 98:2) para proporcionar un aceite incoloro, (180 mg, 27 %); EM (ISP): 182,3 ((M+H)⁺).

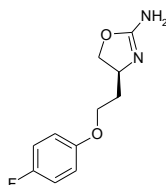
10 d) (S)-4-[2-(2-Cloro-fenil)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

A una mezcla agitada de (S)-2-amino-4-fenoxi-butan-1-ol (175 mg) y K₂CO₃ (200 mg) en THF (5 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió una solución de bromuro de cianógeno (123 mg) en THF (1 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas, después se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó sobre Isolute® Flash-NH₂ gel de sílice. Cromatografía (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/ MeOH = 95:5) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco, (62 mg, 31 %); EM (ISP): 207,1 ((M+H)⁺).

Ejemplo 2

20 (S)-4-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

25



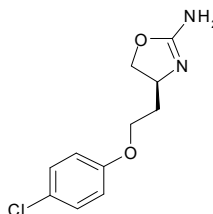
30

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 1 comenzando a partir de 4-fluorofenol en lugar de fenol. Aceite marrón claro. EM (ISP): 225,1 ((M+H)⁺)

Ejemplo 3

35 (S)-4-[2-(4-Cloro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

40

45 a) (S)-4-[2-(4-Cloro-fenoxi)-etil]-2,2-dimetil-oxazo-lidina-3-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (411 mg; CAS 147959-18-0) en THF (6 ml) se le añadió 4-clorofenol (283 mg), trifetilfosfina (630 mg) y azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno, 0,92 ml). La solución amarilla resultante se colocó en un horno microondas a 100 °C durante 20 min. La solución de hidróxido sódico (1M) y acetato de etilo se añadieron, tras la separación la fase orgánica se lavó una segunda vez con una solución de hidróxido sódico 1M, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc 100:0 -> 90:10) para proporcionar (S)-4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (540 mg, 76 %) como un aceite amarillo claro. EM (ISP): 356,1 ((M+H)⁺).

55 b) (S)-2-Amino-4-(4-cloro-fenoxi)-butan-1-ol

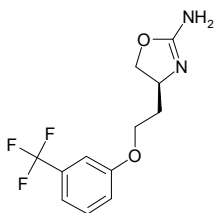
A (S)-4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (530 mg) se añadió bajo una atmósfera de argón una solución de HCl 5,5 M en etanol (2 ml). La mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se añadió un exceso de amoníaco en metanol y algo de gel de sílice. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: diclorometano/metanol= 90:10) para proporcionar (S)-2-amino-4-(4-cloro-fenoxi)-butan-1-ol (185 mg, 58 %) como un sólido blanco. EM (ISP): 216,3 ((M+H)⁺).

65 c) (S)-4-[2-(4-Cloro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

En analogía al ejemplo 1d (S)-2-amino-4-(4-cloro-fenoxi)-butan-1-ol se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno para proporcionar (S)-4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 240,9 ((M+H)⁺)

Ejemplo 4**(S)-4-[2-(3-Trifluorometil-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

5



10

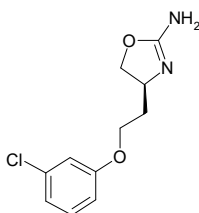
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-trifluorometil-fenol en lugar de 4-clorofenol. Aceite marrón claro.

MS (ISP): 275,3 ([M+H]⁺)

15

Ejemplo 5**(S)-4-[2-(3-Cloro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

20



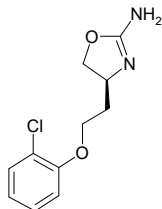
25

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-cloro-fenol en lugar de 4-clorofenol. Aceite amarillo claro. EM (ISP): 241,4 ([M+H]⁺)

30

Ejemplo 6**(S)-4-[2-(2-Cloro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

35



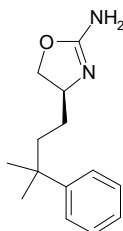
40

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 2-cloro-fenol en lugar de 4-clorofenol. Aceite amarillo claro. EM (ISP): 241,4 ([M+H]⁺)

45

Ejemplo 7**(S)-4-(3-Metil-3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

50



55

a) [4-metil-4-fenil-pent-(E)-iliden]-amida del ácido (S)-4-metil-bencenosulfónico

60

A una solución agitada de (S)-(+)-p-toluenosulfamida (1,89 g) en diclorometano (10 ml) se le añadió 4-metil-4-fenil-1-pentanal (1,65 g; CAS 120384-23-8) en diclorometano (25 ml) y etóxido de titanio (IV) (11,64 g). Tras agitar la mezcla durante la noche se enfrió a 4 °C y se añadió agua (50 ml). La suspensión se filtró a través de Celite. La solución se lavó con una solución de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc 100:0 -> 90:10) para proporcionar ((S)-1-ciano-4-metil-4-fenil-pentil)-amida del ácido (S)-4-metil-bencenosulfónico (1,29 g, 44 %) como un aceite amarillo claro que se utilizó directamente para el siguiente paso.

65

b) ((S)-1-ciano-4-metil-4-fenil-pentil)-amida del ácido (S)-4-metil-bencenosulfínico

La [4-metil-4-fenil-pent-(E)-iliden]-amida del ácido (S)-4-metil-bencenosulfínico (1,29 g) se disolvió en tetrahidrofurano (35 ml) y se enfrió a -78 °C. en un segundo frasco de solución de cianuro de dietilaluminio (1N en tolueno, 9,5 ml) se diluyó con tetrahidrofurano (35 ml). Tras enfriar a -78 °C se añadió isopropanol (0,31 ml) y la mezcla se agitó 30 min. más a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió lentamente a la solución de imina en el primer frasco a -78 °C y se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Tras enfriar a -78 °C se añadió la solución saturada de cloruro de amonio (18 ml). La suspensión se filtró a través de Celite. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con una solución de cloruro sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; heptano/EtOAc 4:1) para proporcionar la ((S)-1-ciano-4-metil-4-fenil-pentil)-amida del ácido (S)-4-metil-bencenosulfínico (0,6 g, 43 %) como un aceite amarillo claro.

c) (S)-2-Amino-5-metil-5-fenil-hexanoato de etilo

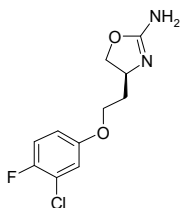
A la ((S)-1-ciano-4-metil-4-fenil-pentil)-amida del ácido (S)-4-metil-bencenosulfínico (600 mg) bajo una atmósfera de argón se le añadió una solución de HCl 5,5 M en etanol (50 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentró, se añadió agua y la mezcla se llevó a pH neutro al añadir amoniaco acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; heptano/acetato de etilo= 4:1) para proporcionar (S)-2-amino-5-metil-5-fenil-hexanoato de etilo (280 mg, 63 %) como un líquido amarillo claro. EM (ISP): 250,2 ([M+H]⁺).

d) (S)-2-Amino-5-metil-5-fenil-hexan-1-ol

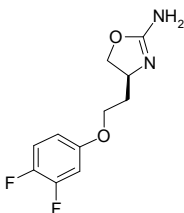
A una suspensión de hidruro de aluminio litio (68 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una solución de (S)-2-amino-5-metil-5-fenil-hexanoato de etilo (280 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución de sulfato sódico (1N) hasta que cesó la evolución de gas y la suspensión se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: diclorometano/ MeOH = 90:10) para proporcionar un aceite amarillo claro, (122 mg, 52 %); EM (ISP): 208,2 ((M+H)⁺).

e) (S)-4-(3-Metil-3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

En analogía al ejemplo 1d (S)-2-amino-5-metil-5-fenil-hexan-1-ol se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno para proporcionar (S)-4-(3-metil-3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 233,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 8**(S)-4-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

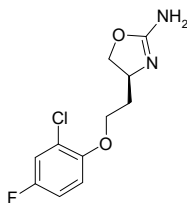
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-cloro-4-fluoro-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido amarillo claro. EM (ISP): 258,8 ([M+H]⁺)

Ejemplo 9**(S)-4-[2-(3,4-Difluoro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3,4-difluoro-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido amarillo claro.

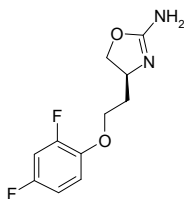
MS (ISP): 243,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 10**(S)-4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**



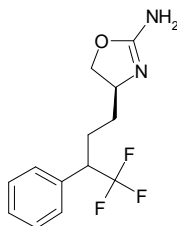
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 2-cloro-4-fluoro-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP): 259,1 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 11
(S)-4-[2-(2,4-Difluoro-fenoxy)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 2,4-difluoro-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP): 243,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 12
(4S)-4-(4,4,4-Trifluoro-3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) rac-(3-Iodo-1-trifluorometil-propil)-benceno

A una solución agitada de trifetilfosfina (3,93 g) e imidazol (1,02 g) en diclorometano (20 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió lentamente yodo (3,81 g) y rac-4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol (2,04 g, CAS 65948-16-5). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se añadió diclorometano (50 ml) y la mezcla se extrajo con solución saturada de tiosulfato sódico (50 ml) y ácido clorhídrico (1N, 25 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se suspendió en éter y se filtró para eliminar el óxido de trifetilfosfina insoluble. El éter se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , heptano/ $EtOAc$ = 9:1) para proporcionar un líquido amarillo claro, (1,99 g, 63 %).

b) (2R,5S)-2-Isopropil-3,6-dimetoxi-5-(4,4,4-trifluoro-3-fenil-butil)-2,5-dihidro-pirazina

Una solución de (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina (1,1 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se enfrió a $-70^\circ C$, después se añadió *tert*-butil-litio (1,7 M en pentano, 3,88 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Una solución de (3-iodo-1-trifluorometil-propil)-benceno (1,98 g) en tetrahidrofurano (7 ml) se añadió lentamente y la mezcla se agitó durante la noche a $-70^\circ C$. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo tres veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , heptano/ $EtOAc$ = 9:1) para proporcionar un líquido amarillo, (1,86 g, 83 %).

c) (S)-2-Amino-6,6,6-trifluoro-5-fenil-hexanoato de metilo

A una solución de (2R,5S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-(4,4,4-trifluoro-3-fenil-butil)-2,5-dihidro-pirazina (1,86 g) en acetonitrilo (18 ml) se le añadió agua (7 ml) y ácido trifluoroacético (3,8 ml). La mezcla se agitó durante la noche a $40^\circ C$. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , $EtOAc/MeOH$ = 98:2) para proporcionar un sólido amarillo claro, (0,98 g, 71 %); EM (ISP): 276,1 ($[M+H]^+$).

d) (S)-2-Amino-6,6,6-trifluoro-5-fenil-hexan-1-ol

A una suspensión de hidruro de aluminio litio (0,267 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió una solución de (S)-2-amino-6,6,6-trifluoro-5-fenil-hexanoato de metilo (0,97 g) en tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a $50^\circ C$. Se añadió una solución de sulfato sódico (2M, 0,3 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite. El

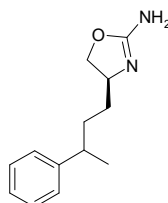
solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/ MeOH = 98:2) para proporcionar un líquido amarillo claro, (0,50 g, 57 %); EM (ISP): 248,1 ((M+H)⁺).

5 **e) (4S)-4-(4,4,4-Trifluoro-3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

En analogía al ejemplo 1d (S)-2-amino-6,6,6-trifluoro-5-fenil-hexan-1-ol se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno para proporcionar (4S)-4-(4,4,4-trifluoro-3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 273,1 ((M+H)⁺)

10 **Ejemplo 13**

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



20 **a) (4S)-2,2-Dimetil-4-((E)-3-fenil-but-2-enil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo**

A una solución agitada de N,N-diisopropilamina (1,74 ml) en tetrahidrofurano (8 ml) a -78 °C se añadió por goteo una solución de n-butil-litio (7,71 ml, 1,6 M en hexano) y la mezcla de reacción se calentó entonces a 0 °C durante 15 min. Tras reenfriar a -78°C, una solución de dietil 1-feniletil fosfonato (2,76 ml) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió por goteo. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. y después una solución de (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, CAS 147959-19-1) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió por goteo durante 20 min. La mezcla se dejó calentar entonces a temperatura ambiente y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se paró entonces mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (2N) y después se hizo básico mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N). La mezcla se recogió en acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc) para proporcionar un aceite amarillo, (1,16 g, 44 %); EM (ISP): 332,1 ((M+H)⁺).

35 **b) (E)-(2S)-2-Amino-5-fenil-hex-4-en-1-ol**

A una solución agitada de (4S)-2,2-dimetil-4-((E)-3-fenil-but-2-enil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,15 g) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (17,4 ml de solución) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se recogió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con solución acuosa de hidróxido sódico (1 N), agua y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/diclorometano; eluyente que contiene amoniaco ac. al 1%) para proporcionar un aceite amarillo, (185 mg, 28 %); EM (ISP): 192,1 ((M+H)⁺).

40 **c) (2S)-2-Amino-5-fenil-hexan-1-ol**

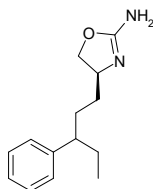
A una solución de (E)-(2S)-2-amino-5-fenil-hex-4-en-1-ol (180 mg) en metanol (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió paladio sobre carbono al 10% (50 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro, (160 mg, 88 %); EM (ISP): 194,3 ((M+H)⁺).

50 **d) (4S)-4-(3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

A una solución agitada de (2S)-2-amino-5-fenil-hexan-1-ol (160 mg) en metanol (11 ml) a temperatura ambiente se le añadió acetato sódico (136 mg). La mezcla se enfrió a 0°C y una solución de bromuro de cianógeno (96 mg) en metanol (2 ml) se añadió por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. y después a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse al vacío. El residuo se resuspendió en tetrahidrofurano/acetato de etilo (1/2) y se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/diclorometano/metanol; eluyente que contiene amoniaco ac. al 1%) para proporcionar un aceite incoloro, (128 mg, 71 %); EM (ISP): 219,2 ((M+H)⁺).

60 **Ejemplo 14**

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

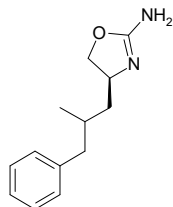


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 13 comenzando a partir de (1-fenil-propil)-fosfonato de dietilo. Sólido blanco. EM (ISP): 233,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 15

5 **(4S)-4-(2-Metil-3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

10

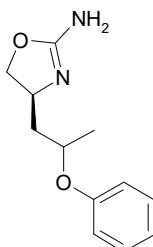


15 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de 2-metil-3-fenil-propan-1-ol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Sólido amarillo claro. EM (ISP): 219,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 16

20 **(4S)-4-(2-Fenoxi-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

25



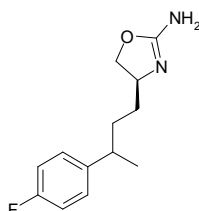
30

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de 2-fenoxi-propan-1-ol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Aceite amarillo claro. EM (ISP): 221,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 17

35 **(4S)-4-[3-(4-Fluoro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

40



45

a) Rac-[1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-fosfonato de dietilo

45 A una solución agitada de dietil (4-fluoro-bencil)fosfonato (5,3 g) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0 °C se le añadió por goteo una solución de cloruro de metilmagnesio (11,5 ml, 3 M en tetrahidrofurano) y la mezcla de reacción se agitó entonces a 0 °C durante 30 min. y después a temperatura ambiente durante otros 30 min. Tras reenfriar a 0 °C, una solución de dimetil sulfato (2,25 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y después la mezcla se paró mediante adición por goteo de ácido clorhídrico acuoso (2N) seguido por la adición de ácido clorhídrico acuoso (5N). La mezcla se recogió en acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc) para proporcionar un aceite incoloro, (2,00 g, 36 %); EM (ISP): 261,1 ([M+H]⁺).

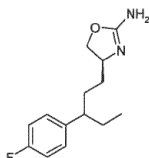
50

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

55 El compuesto del título se obtuvo en analogía a la secuencia del ejemplo 13 comenzando a partir de rac-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-fosfonato de dietilo. Aceite incoloro. EM (ISP): 237,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18

60 **(4S)-4-[3-(4-Fluoro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

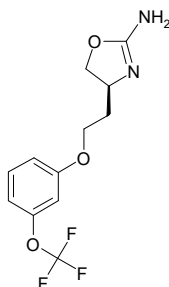


a) Rac [1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-fosfonato de dietilo

El compuesto del título se obtuvo en analogía a la secuencia del ejemplo 17(a) comenzando a partir de dietil (4-fluoro-bencil)fosfonato y sulfato de dietilo. Aceite incoloro. EM (ISP): 275,2 ($[M+H]^+$).

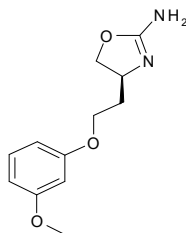
(b) (4S)-4-[3-(4-Fluoro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se obtuvo en analogía a la secuencia del ejemplo 13 comenzando a partir de rac-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-fosfonato de dietilo. Aceite incoloro. EM (ISP): 251,2 ($[M+H]^+$).

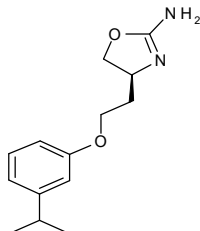
Ejemplo 19**(S)-4-[2-(3-Trifluorometoxi-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-trifluorometoxi-fenol en lugar de 4-clorofenol. Aceite incoloro.

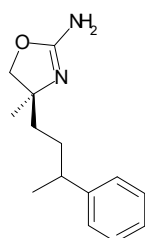
MS (ISP): 291,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 20**(S)-4-[2-(3-Metoxi-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-metoxi-fenol en lugar de 4-clorofenol. Aceite incoloro. EM (ISP): 237,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 21**(S)-4-[2-(3-Isopropil-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

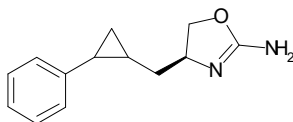
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-isopropil-fenol en lugar de 4-clorofenol. Aceite incoloro. EM (ISP): 249,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 22**(4S)-4-Metil-4-(3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de 3-fenil-butan-1-ol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol en el paso a) y (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-metilpirazina en lugar de (R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en el paso b). Aceite incoloro. EM (ISP): 232,9 ($[M+H]^+$).

5 **Ejemplo 23**
(4S)-4-(2-fenil-ciclopropilmetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

10

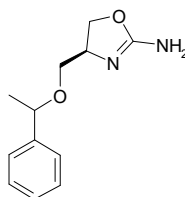


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de 2-fenil-ciclopropanometanol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol en el paso a). Sólido blanco. EM (ISP): 217,3 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 24
(4S)-4-(1-fenil-etoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

20



25

a) (S)-2-Benciloxicarbonilamino-3-(1-fenil-etoxi)-propionato de metilo

A una solución agitada de 1-bencil-2-metil (S)-(-)-1,2-aziridinedicarboxilato (1,88 g) en diclorometano (30 ml) se le añadió a 0 °C 1-fenil-etanol (9,77 g) y eterato de trifluoruro de boro (2,0 ml). Tras agitar la mezcla durante una hora, el baño frío se retiró y la agitación continuó durante la noche. Después la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc 100:0 -> 90:10) para proporcionar (S)-2-benciloxi-carbonilamino-3-(1-fenil-etoxi)-propionato de metilo (1,34 g, 47 %) como un aceite amarillo claro. EM (ISP): 358,2 ($[M+H]^+$).

30

35 b) (S)-2-Amino-3-(1-fenil-etoxi)-propionato de metilo

A una solución de (S)-2-benciloxicarbonilamino-3-(1-fenil-etoxi)-propionato de metilo (1,1 g) en metanol (5 ml) se le añadió amoniaco en metanol (solución 7 N, 0,22 ml) y paladio sobre carbono (5 %, 110 mg). La mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 30 min. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; diclorometano/ MeOH = 98:2) para proporcionar (R)-2-amino-3-(1-fenil-etoxi)-propan-1-ol (280 mg, 86 %) como un líquido amarillo claro. EM (ISP): 224,2 ($[M+H]^+$).

40

c) (R)-2-Amino-3-(1-fenil-etoxi)-propan-1-ol

A una suspensión de hidruro de aluminio litio (212 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió una solución de (S)-2-amino-3-(1-fenil-etoxi)-propionato de metilo (280 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución de hidróxido sódico (4N) se añadió hasta que cesó la evolución de gas, se añadió éter y la suspensión se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: diclorometano/ MeOH = 90:10) para proporcionar un líquido amarillo claro, (130 mg, 24 %); EM (ISP): 196,1 ($[M+H]^+$).

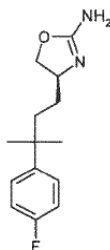
50

d) (4S)-4-(1-fenil-etoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

En analogía al ejemplo 1d (R)-2-amino-3-(1-fenil-etoxi)-propan-1-ol se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno para proporcionar (4S)-4-(1-fenil-etoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Aceite amarillo claro. EM (ISP): 221,3 ($[M+H]^+$).

55

Ejemplo 25
(S)-4-[3-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) 2-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-propionaldehído

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (2,81 ml) en diclorometano (30 ml) a -60 °C se añadió por goteo una solución de dimetilsulfóxido seco (4,84 ml) en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. a -60 °C y después una solución de 2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propan-1-ol (4,59 g; CAS 703-10-6) en diclorometano (20 ml) se añadió por goteo. La mezcla se agitó a -60 °C durante 2 horas y después se añadió trietilamina por goteo (18,9 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con agua y con diclorometano. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc) para proporcionar un aceite incoloro, (3,47 g, 77 %).

b) (E)-4-(4-Fluoro-fenil)-4-metil-pent-2-enoato de etilo

A una solución agitada de fosfonoacetato de trietilo (4,58 ml) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió hidruro sódico en porciones (1,00 g, 60 % de dispersión en aceite). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después una solución de 2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propionaldehído (3,46 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 día. La mezcla se acidificó entonces mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 M y se recogió en acetato de etilo. La mezcla se lavó secuencialmente con agua y con salmuera saturada, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc) para proporcionar un aceite incoloro, (4,14 g, 84 %); EM (ISP): 237,3 ([M+H]⁺).

c) 4-(4-Fluoro-fenil)-4-metil-pentanoato de etilo

A una solución de (E)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-pent-2-enoato de etilo (4,10 g) en metanol (150 ml) a temperatura ambiente se le añadió óxido de platino (IV) (788 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo, (3,97 g, 96 %); EM (ISP): 239,2 ([M+H]⁺).

d) Metoxi-metil-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-pentanoico

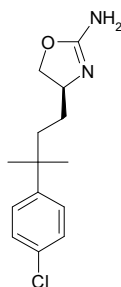
A una solución agitada de 4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-pentanoato de etilo (3,97 g) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,44 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a -18 °C se le añadió por goteo una solución de cloruro de isopropilmagnesio (25,0 ml, solución 2 M en THF). La mezcla se agitó durante 30 min. a -15 °C y después se paró mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se acidificó entonces a pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1M y se recogió en acetato de etilo. La mezcla se lavó secuencialmente con agua y con salmuera saturada, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc) para proporcionar un aceite incoloro, (3,91 g, 93 %); EM (ISP): 254,2 ([M+H]⁺).

e) 4-(4-Fluoro-fenil)-4-metil-pentanal

A una solución de metoxi-metil-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-pentanoico (3,90 g) en tetrahidrofurano (70 ml) a -30 °C se le añadió por goteo durante 10 min. una suspensión de hidruro de aluminio litio en tetrahidrofurano (15,4 ml, suspensión 1 M). La mezcla se agitó durante otros 30 min. a -30 °C y después se enfrió a -78 °C. La mezcla se paró mediante la adición por goteo de acetona (25 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó entonces con agua y se recogió en acetato de etilo. La mezcla se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1N y con salmuera saturada, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc) para proporcionar un aceite incoloro, (1,62 g, 54 %).

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

El compuesto del título se obtuvo en analogía a la secuencia del ejemplo 7 comenzando a partir de 4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-pentanal. Aceite incoloro. EM (ISP): 251,2 ([M+H]⁺)

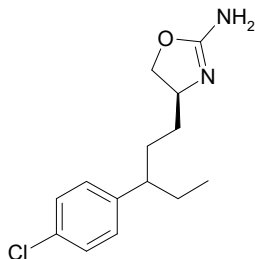
Ejemplo 26**(S)-4-[3-(4-Cloro-fenil)-3-metil-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía a la secuencia del ejemplo 25 comenzando a partir de 2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propan-1-ol (CAS 80854-14-4). Aceite incoloro. EM (ISP): 269,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 267,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 27**(4S)-4-[3-(4-Cloro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

5

10

**a) Rac-[1-(4-Cloro-fenil)-propil]-fosfonato de dietilo**

15

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 17(a) comenzando a partir de (4-cloro-bencil)fosfonato de dietilo y sulfato de dietilo. Aceite incoloro. EM (ISP): 293,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 291,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

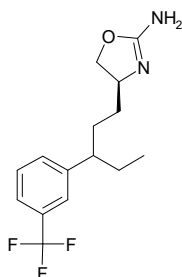
(b) (4S)-4-[3-(4-cloro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

20

El compuesto del título se obtuvo en analogía a la secuencia del ejemplo 13 comenzando a partir de rac-[1-(4-cloro-fenil)-propil]-fosfonato de dietilo, excepto que el óxido de (IV) se utilizó en lugar de paladio sobre carbono durante el paso de hidrogenación. Aceite incoloro. EM (ISP): 269,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 267,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 28**(4S)-4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

25

**a) Rac-[1-(3-Trifluorometil-fenil)-propil]-fosfonato de dietilo**

30

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 17(a) comenzando a partir de 3-(trifluorometil)-bencilfosfonato de dietilo y sulfato de dietilo. Aceite incoloro. EM (ISP): 325,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

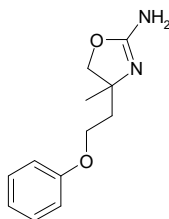
(b) (4S)-4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se obtuvo en analogía a la secuencia del ejemplo 13 comenzando a partir de rac-[1-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-fosfonato de dietilo. Aceite incoloro. EM (ISP): 301,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

35

Ejemplo 29**(RS)-4-Metil-4-(2-fenoxi-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

40



45

a) (3-Metil-but-3-eniloxi)-benceno

A una solución agitada de 3-metil-3-buten-1-ol (1,17 ml) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió secuencialmente fenol (1,32 g), trifenilfosfina (3,85 g) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (3,27 g). La mezcla se calentó a 70 °C durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc 100:0 -> 70:30) para proporcionar (3-metil-but-3-eniloxi)-benceno (2,06 g, cuant.) como un semisólido incoloro que cristalizó al momento.

50

(b) (RS)-4-Metil-4-(2-fenoxi-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

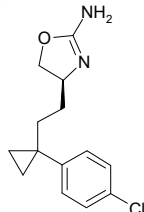
A una solución agitada de (3-metil-but-3-eniloxi)-benceno (0,50 g) en acetato de etilo (18,5 ml) y acetonitrilo (12,3 ml) se añadió cianato de plata (0,52 g). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y después se añadió por goteo una solución de yodo (0,94 g) en acetato de etilo (12,3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche y después se filtró a través de decalite y el filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se trató con una solución de amoníaco acuoso (15 ml, solución al 25 %) y la mezcla resultante se agitó durante la

55

noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente gradiente: diclorometano/MeOH 100:0 -> 90:10) seguido por trituración en éter para proporcionar un sólido blanquecino, (52 mg, 8 %); EM (ISP): 221,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 30

(S)-4-{2-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (R)-4-(Benzotiazol-2-ilsulfanil-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo

A una solución, enfriada (0°C) y agitada de (S)-4-hidroxi-metil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,36 g), 2-mercaptobenzotiazol (1,48 g) y trifetilfosfina (2,32 g) en THF (80 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió azodicarboxilato de dietilo (4,1 ml; solución al 40 % en tolueno). La mezcla (que viró pronto a una suspensión amarilla, se calentó lentamente a t.a.) se agitó durante 18 h durante la noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 sat. acuoso. La fase acuosa se reextrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; gradiente: ciclohexano -> ciclohexano/EtOAc 85:15) para proporcionar (R)-4-(benzotiazol-2-ilsulfanil-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (2,1 g) como un aceite viscoso amarillo claro.

b) (R)-4-(Benzotiazol-2-sulfonilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de (R)-4-(benzotiazol-2-ilsulfanil-metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (2,0 g) a 0 °C en diclorometano (80 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (2,29 g) en una porción. La mezcla (lentamente calentada a t.a.) se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con bisulfito sódico al 10 % (80 ml), Na_2CO_3 sat. ac. y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; gradiente: ciclohexano -> ciclohexano/EtOAc 3:2) para proporcionar (R)-4-(benzotiazol-2-sulfonilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,6 g) como un sólido blanco. EM (ISP): 413,3 ([M+H]⁺)

c) (S)-4-{(Z)-2-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclopropil]-vinil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo

A una solución, enfriada (0°C) y agitada de 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbaldéhid (0,36 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió bajo una atmósfera de argón (R)-4-(benzotiazol-2-sulfonilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) seguido por una solución 1 M de LiHMDS en THF (4,8 ml). Tras 1 h a 0 °C el baño frío se retiró y la agitación continuó durante la noche. La mezcla se paró mediante la adición de NH_4Cl sat. acuoso (15 ml) y H_2O (15 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se reextrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; gradiente: heptano -> heptano/EtOAc 2:1) para proporcionar (S)-4-{(Z)-2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-vinil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,72 g) como un aceite viscoso amarillo claro. EM (ISP): 378,3 ([M+H]⁺)

d) (S)-4-{2-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de (S)-4-{(Z)-2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-vinil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,55 g) a temperatura ambiente en metanol (2 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió óxido de platino (31 mg). La mezcla se agitó a t.a. bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se eliminó por filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; heptano/EtOAc) para proporcionar (S)-4-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) como un sólido blanco. EM (ISP): 380,4 ([M+H]⁺)

e) (S)-2-Amino-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-butan-1-ol

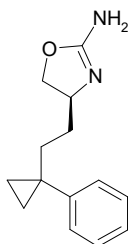
A (S)-4-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) se le añadió bajo una atmósfera de argón una solución de HCl 5,5 M en etanol (2 ml). La mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se añadió un exceso de amoníaco en metanol y algo de gel de sílice. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: diclorometano/metanol= 90:10) para proporcionar (S)-2-amino-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-butan-1-ol (0,27g) como un sólido blanco. EM (ISP): 240,2 ([M+H]⁺).

f) (S)-4-{2-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

En analogía al ejemplo 1d (S)-2-amino-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-butan-1-ol se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno para proporcionar (S)-4-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 265,1([M+H]⁺)

Ejemplo 31
(S)-4-[2-(1-fenil-ciclopropil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

5



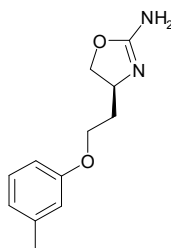
10

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 30 comenzando a partir de 1-fenil-ciclopropanocarbaldehído en lugar de 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbaldehído. Sólido amarillo claro. EM (ISP): 206,2 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 32
(S)-4-(2-m-Toliloxi-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

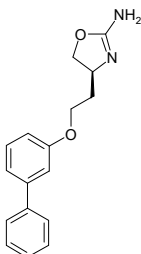
20



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-metilfenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP): 221,2 ($[M+H]^+$).

25

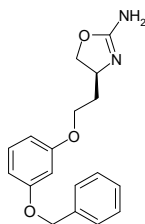
Ejemplo 33
(S)-4-[2-(Bifenil-3-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de bifenil-3-ol en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP): 283,1 ($[M+H]^+$).

30

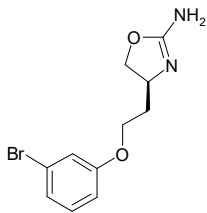
Ejemplo 34
(S)-4-[2-(3-Benciloxi-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



35

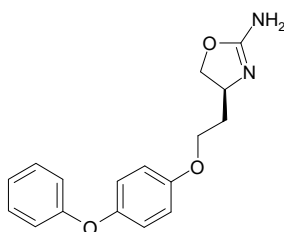
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-benciloxi-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco.
 MS (ISP): 313,2 ($[M+H]^+$)

40

Ejemplo 35**(S)-4-[2-(3-Bromo-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

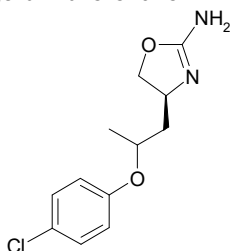
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-bromofenol en lugar de 4-clorofenol. Aceite incoloro.

MS (ISP): 284,9; 287,0 ($[M+H]^+$)

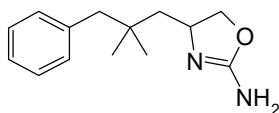
Ejemplo 36**(S)-4-[2-(4-Fenoxi-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 4-fenoxi-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco.

MS (ISP): 299,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 37**(4S)-4-[2-(4-Cloro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de 2-(4-cloro-fenoxi)-propan-1-ol (CAS 63650-24-8) en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Goma incolora. EM (ISP): 257,3 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 255,2 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 38**(RS)-4-(2,2-Dimetil-3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina****a) (RS)-5-(2,2-Dimetil-3-fenil-propil)-imidazolidina-2,4-diona**

A una suspensión agitada de 3,3-dimetil-4-fenil-butiraldehído (2,46 g; CAS 15674-36-9) a t.a. en etanol (25 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió H₂O (25 ml), carbonato amónico (6,71 g) y NaCN (0,82 g). La mezcla se calentó a 60 °C (temperatura interna), y la agitación continuó durante 17 h. La mezcla se enfrió a 0 °C. El reactor estaba equipado con una trampa de NaOH 4 N para atrapar el HCN envolvente. Se añadió HCl 3 N (25 ml) por goteo durante 10 min. (la temperatura de la mezcla de reacción no superó los 9 °C durante la adición). Cuando se completó la adición, se pasó una corriente de aire a través de la mezcla de reacción (todavía en un baño de hielo) durante 30 min. para asegurar la eliminación completa del HCN. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con mucha H₂O y ciclohexano y se secó para proporcionar (RS)-5-(2,2-dimetil-3-fenil-propil)-imidazolidina-2,4-diona (2,05 g) como un polvo blanquecino. EM (ISN): 245,2 ($[M-H]^-$)

b) Ácido (RS)-2-amino-4,4-dimetil-5-fenil-pentanoico

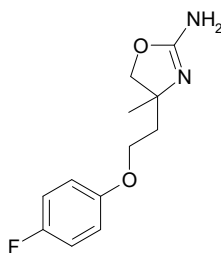
Una suspensión de (RS)-5-(2,2-dimetil-3-fenil-propil)-imidazolidina-2,4-diona (2,04 g) en NaOH 4 N se calentó bajo una atmósfera de argón a 120 °C (temperatura del baño de aceite). Tras 30 min. se observó mucho espumeo. Se añadió más NaOH 4 N (20 ml). La suspensión se calentó hasta 120 °C durante 2 días, volviéndose una solución clara. La mezcla se enfrió a t.a. y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se enfrió en un baño de hielo y se añadió con cuidado HCl concentrado hasta alcanzar un pH ~ 6. El sólido que había precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con mucha H₂O y con Et₂O, y se secó para proporcionar el ácido (RS)-2-amino-4,4-dimetil-5-fenil-pentanoico (5,39 g, el producto contiene una gran cantidad de sal) como un sólido blanco que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

c) (RS)-2-Amino-4,4-dimetil-5-fenil-pentan-1-ol

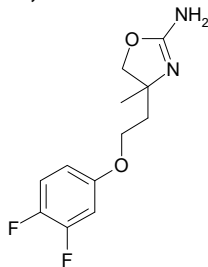
Una solución 2M de LiBH₄ a t.a. en THF (12,2 ml) se diluyó bajo una atmósfera de argón con THF (20 ml). A esta se añadió rápidamente cloruro de trimetilsililo (4,11 ml). Se formó un precipitado blanco al final de la adición. La mezcla se enfrió entonces en un baño de hielo y se añadió ácido (RS)-2-amino-4,4-dimetil-5-fenil-pentanoico (producto que contiene sal del ejemplo 38.b) en porciones (¡burbujas!) durante un periodo de 5 min. La agitación a 0°C continuó durante 1 h, se retiró entonces el baño de hielo y la suspensión compacta amarilla clara se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió metanol (12 ml) por goteo conduciendo a un fuerte burbujeo y evolución de gas. El baño de hielo se retiró y la agitación a t.a. continuó durante 30 min. La mezcla se filtró y se concentró para dejar una pasta blanquecina. Ésta se recogió en H₂O (30 ml) y se acidificó a pH ~ 1 mediante la adición de HCl 3 N con agitación vigorosa. Tras agitar 30 min. a t.a. la solución casi clara se lavó con EtOAc. La capa acuosa se llevó a pH 12 mediante la adición de NaOH 4 N y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar (RS)-2-amino-4,4-dimetil-5-fenil-pentan-1-ol (974 mg) como un aceite viscoso amarillo claro que se volvió un sólido blanquecino tras mantenerse unas cuantas horas a t.a. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso de reacción sin más purificación. EM (ISP): 208,3 ([M+H]⁺)

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

A una solución agitada de (RS)-2-amino-4,4-dimetil-5-fenil-pentan-1-ol (0,97 g) a t.a. en THF (15 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió K₂CO₃ (0,78 g) y una solución de BrCN (0,59 g) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 17 h. La suspensión se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fase acuosa se reextrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en Isolute® Flash-NH₂ gel de sílice de Separtis (gradiente: ciclohexano -> CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para proporcionar (RS)-4-(2,2-dimetil-3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,59 g) como un sólido blanquecino pegajoso. EM (ISP): 233,2 ([M+H]⁺)

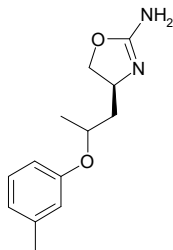
Ejemplo 39**(RS)-4-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 29 comenzando a partir de 3-metil-3-buten-1-ol y 4-fluorofenol. Aceite marrón claro viscoso. EM (ISP): 239,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 40**(RS)-4-[2-(3,4-Difluorofenoxi)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

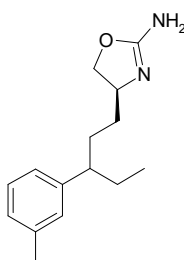
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 29 comenzando a partir de 3-metil-3-buten-1-ol y 3,4-difluorofenol. Aceite marrón claro viscoso. EM (ISP): 257,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 41
(4S)-4-(2-m-Toliloxi-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



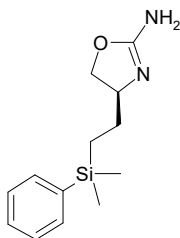
5 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de 2-m-toliloxi-propan-1-ol (CAS 6773-95-1) en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Aceite incoloro. EM (ISP): 235,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 42
(4S)-4-(3-m-Tolil-pentil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 El compuesto del título se obtuvo en analogía a la secuencia del ejemplo 28 comenzando a partir de dietil 3-(metil)-bencilfosfonato y dietil sulfato. Aceite incoloro. EM (ISP): 247,4 ([M+H]⁺)

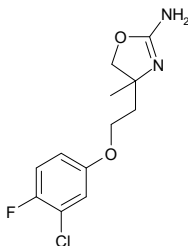
15 **Ejemplo 43**
(S)-4-[2-(Dimetil-fenil-silanil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



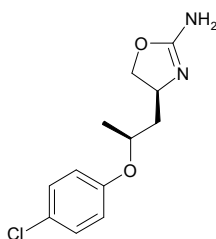
20 a) (S)-4-[2-(Dimetil-fenil-silanil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo
 (S)-2,2-Dimetil-4-vinil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (750 mg; CAS 133625-87-3) se disolvió en dimetilfenilosilano (25 ml), se añadió óxido de platino (IV) (187 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; heptano/ acetato de etilo = 4:1) para proporcionar (S)-4-[2-(dimetil-fenil-silanil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,14 g, 95%) como un aceite incoloro, que se utilizó directamente para el siguiente paso.

25 b) (S)-2-Amino-4-(4-dimetil-fenil-silanil)-butan-1-ol
 A (S)-4-[2-(dimetil-fenil-silanil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,14 g) se añadió bajo una atmósfera de argón una solución de HCl 5,5 M en etanol (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió bicarbonato sódico (1 g) como un polvo. Se añadió agua (5 ml) y la suspensión se extrajo con diclorometano (3 veces 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante
 30 cromatografía en columna (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: diclorometano/metanol= 95:5) para proporcionar (S)-2-amino-4-(4-dimetil-fenil-silanil)-butan-1-ol (540 mg, 77%) como un aceite incoloro. EM (ISP): 224,2 ([M+H]⁺).

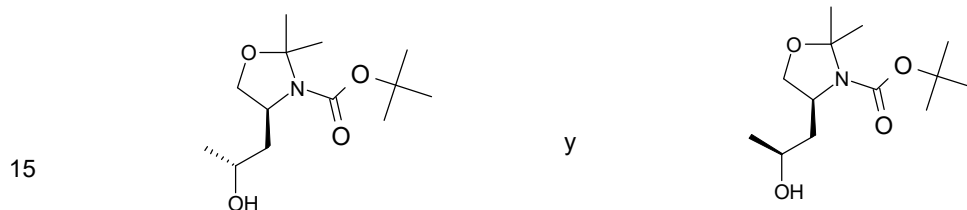
35 c) (S)-4-[2-(Dimetil-fenil-silanil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 En analogía al ejemplo 1d (S)-2-amino-4-(4-dimetil-fenil-silanil)-butan-1-ol se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno para proporcionar (S)-4-[2-(dimetil-fenil-silanil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Aceite incoloro. EM (ISP): 249,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 44**(RS)-4-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenoxi)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 29 comenzando a partir de 3-metil-3-buten-1-ol y 3-cloro-4-fluoro-fenol. Aceite marrón claro viscoso. EM (ISP): 275,2 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$), 273,1 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$).

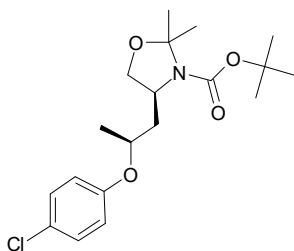
Ejemplo 45**(S)-4-[(S)-2-(4-Cloro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

10 a) (S)-4-((R)-2-Hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y (S)-4-((S)-2-Hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



15
20 A una solución agitada de (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (12,0 g; CAS 147959-19-1) en éter dietílico seco (200 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió por goteo una solución de bromuro metilmagnesio en éter dietílico (49,3 ml, solución 3 M) y la agitación continuó durante la noche. La mezcla de reacción se paró entonces mediante la adición cuidadosa de agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc 100:0 \rightarrow 50:50) para proporcionar (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (5,89 g) a partir de las fracciones que eluyeron primero y (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (4,07 g) a partir de las fracciones que eluyeron después, ambos compuestos como un aceite amarillo claro. (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: $^1\text{H RMN}$ \square (CDCl_3 , 300 MHz): 4,60 (1H, br. D, $J = 3,3$ Hz), 4,23 (1H, m), 4,00 (1H, dd, $J = 8,7$ & 5,4 Hz), 3,71 (1H, m), 3,65 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 1,76 (1H, td, $J = 11,4$ & 2,1 Hz), 1,61-1,46 (16H, m), 1,20 (3H, d, $J = 6,3$ Hz). (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: $^1\text{H RMN}$ \square (CDCl_3 , 300 MHz): 4,13 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,85-3,60 (2H, m), 2,50 (1H, br. s), 1,80 (1H, m), 1,60-1,49 (16H, m), 1,22 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

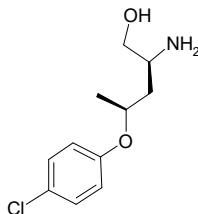
30 b) (S)-4-[(S)-2-(4-Cloro-fenoxi)-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



35 A una solución agitada de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (2,74 g) en THF (25 ml) se le añadió 4-clorofenol (1,65 g), trifetilfosfina (3,50 g) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (3,00 g). La

solución amarilla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, y después se lavó dos veces con una solución 1 M de hidróxido sódico ac. 1M. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc 100:0 → 70:30) para proporcionar (S)-4-[(S)-2-(4-cloro-fenoxi)-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,35 g, 34 %) como un sólido blanco. EM (ISP): 372,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 370,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

c) (2S,4S)-2-Amino-4-(4-cloro-fenoxi)-pentan-1-ol



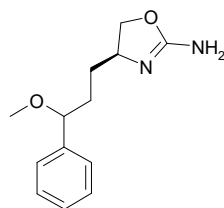
A una solución de ácido trifluoroacético (0,85 ml) en agua (18 ml) se añadió por goteo una solución de (S)-4-[(S)-2-(4-cloro-fenoxi)-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,34 g) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla se calentó durante 4 h a 80 °C con agitación mecánica. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y después se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar (2S,4S)-2-amino-4-(4-cloro-fenoxi)-pentan-1-ol (0,76 g, 92 %) como un sólido blanquecino. EM (ISP): 232,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 230,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

d) (S)-4-[(S)-2-(4-Cloro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

En analogía al ejemplo 1d (2S,4S)-2-amino-4-(4-cloro-fenoxi)-pentan-1-ol se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno para proporcionar (S)-4-[(S)-2-(4-cloro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido amarillo claro. EM (ISP): 257,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 255,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 46

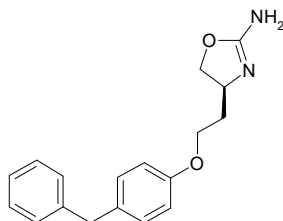
(4S)-4-(3-Metoxi-3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de 3-metoxi-3-fenil-propan-1-ol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Sólido blanquecino. EM (ISP): 235,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 47

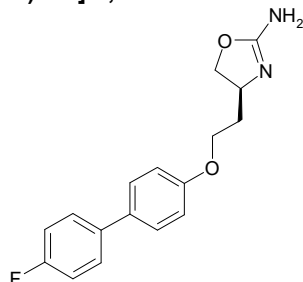
(S)-4-[2-(4-Bencil-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 4-bencil-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP): 297,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 48

(S)-4-[2-(4'-Fluoro-bifenil-4-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

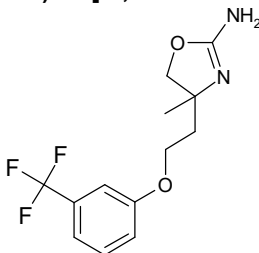


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 4'-fluoro-bifenil-4-ol en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP): 301,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 49

5 **(RS)-4-Metil-4-[2-(3-trifluorometil-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

10



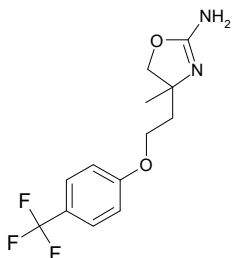
15

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 29 comenzando a partir de 3-metil-3-buten-1-ol y 3-trifluorometil-fenol. Aceite marrón claro viscoso. EM (ISP): 289,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 50

20 **(RS)-4-Metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

25



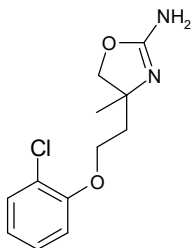
30

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 29 comenzando a partir de 3-metil-3-buten-1-ol y 4-trifluorometil-fenol. Aceite marrón claro viscoso. EM (ISP): 289,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 51

35 **4-[2-(2-Cloro-fenoxi)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

40



45

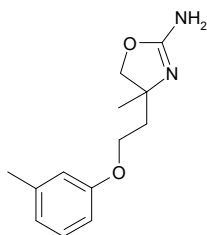
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 29 comenzando a partir de 3-metil-3-buten-1-ol y 2-clorofenol. Aceite marrón claro viscoso. EM (ISP): 257,3 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 255,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

50

Ejemplo 52

(RS)-4-Metil-4-(2-*m*-toliloxi-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

55



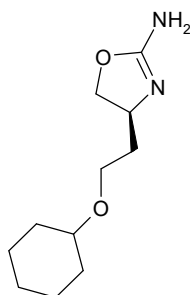
60

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 29 comenzando a partir de 3-metil-3-buten-1-ol y 3-metil-fenol. Aceite marrón claro viscoso. EM (ISP): 235,3 ([M+H]⁺).

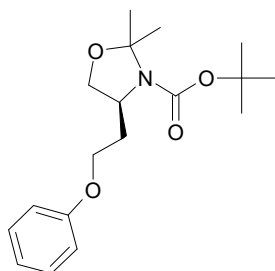
65

Ejemplo 53

(S)-4-(2-Ciclohexiloxi-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

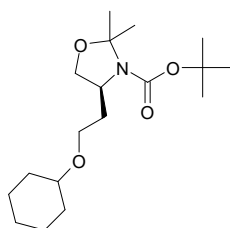


a) (S)-2,2-Dimetil-4-(2-fenoxi-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



5 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3a comenzando a partir de fenol en lugar de 4-clorofenol. Aceite incoloro. EM (ISP): 322,3 ($[M+H]^+$).

b) (S)-4-(2-Ciclohexiloxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



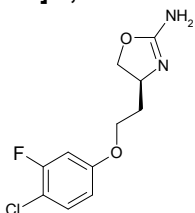
10 A una solución de (S)-2,2-dimetil-4-(2-fenoxi-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (150 mg) en etanol (3 ml) a temperatura ambiente se añadió rodio sobre alúmina activada (15 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (S)-4-(2-ciclohexiloxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo como un aceite negro (145 mg, 95%); EM (ISP): 328,4 ($[M+H]^+$).

15 c) (S)-4-(2-Ciclohexiloxi-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3b-c comenzando a partir de (S)-4-(2-ciclohexiloxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo. Aceite incoloro. EM (ISP): 213,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 54

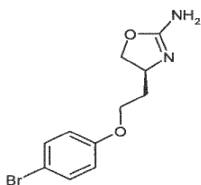
20 (S)-4-[2-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 4-cloro-3-fluoro-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido cristalino blanco. EM (ISP): 261,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 259,2 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

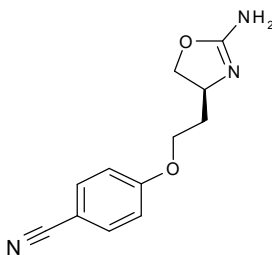
Ejemplo 55

25 (S)-4-[2-(4-Bromo-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



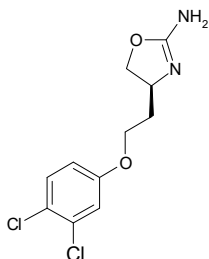
5 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 4-cloro-3-fluoro-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido cristalino blanco. EM (ISP): 287,0 ($[[^{81}\text{Br}]\text{M}+\text{H}]^+$), 285,1 ($[[^{79}\text{Br}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 56
4-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etoxi]-benzonitrilo



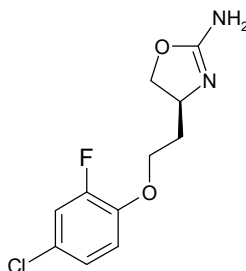
10 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 4-ciano-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido cristalino blanco. EM (ISP): 232,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 57
(S)-4-[2-(3,4-Dicloro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



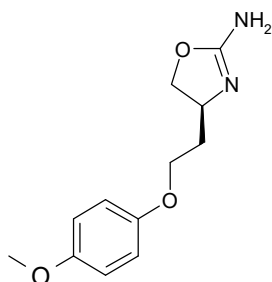
15 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3,4-dicloro-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido cristalino blanco. EM (ISP): 279,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 277,1 ($[[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 275,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 58
(S)-4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 4-cloro-2-fluoro-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido cristalino blanco. EM (ISP): 261,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 259,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 59
(S)-4-[2-(4-Metoxi-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 4-metoxi-fenol en lugar de 4-clorofenol. Aceite viscoso amarillo claro. EM (ISP): 237,3 ($[M+H]^+$).

5 **Ejemplo 60**
(S)-4-{2-[1-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



10 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 30 comenzando a partir de 1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbaldéido en lugar de 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbaldéido. Sólido blanco. EM (ISP): 249,1 ($[M+H]^+$).

15 **Ejemplo 61**
(S)-4-{2-[(3-Cloro-fenil)-dimetil-silanil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 43 comenzando a partir de (3-cloro-fenil)-dimetil-silano en lugar de dimetilfenilosilano. Aceite incoloro. EM (ISP): 283,1 ($[M+H]^+$).

25 **Ejemplo 62**
(RS)-4-[2-(2-Fluoro-fenoxi)-etil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

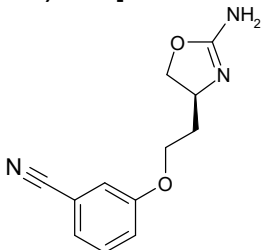


30 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 29 comenzando a partir de 3-metil-3-buten-1-ol y 2-fluoro-fenol. Aceite viscoso amarillo. EM (ISP): 239,1 ($[M+H]^+$).

55

Ejemplo 63**3-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etoxi]-benzonitrilo**

5



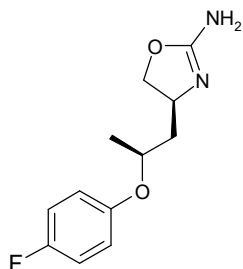
10

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-ciano-fenol en lugar de 4-clorofenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 232,3 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 64**((S)-4-[(S)-2-(4-Fluoro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

20



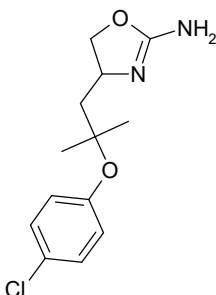
25

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-fluoro-fenol. Sólido amarillo claro. EM (ISP): 239,1 ([M+H]⁺).

30

Ejemplo 65**4-[2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

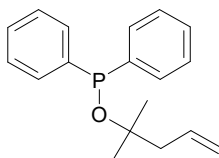
35



40

a) (2-Metil-pent-4-en-2-oxi)difenilofosfina

45



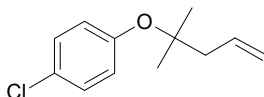
50

A una solución agitada de 2-metil-pent-4-en-2-ol (5,0 g; CAS 624-97-5) en THF (50 ml) se le añadió secuencialmente 4-dimetilaminopiridina (1,22 g), trietilamina (8,32 ml) y clorodifenilofosfina (10,2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina básica; gradiente: heptano/EtOAc) para proporcionar (2-metil-pent-4-en-2-oxi)difenilofosfina (8,0 g, 56 %) como un aceite incoloro que se utilizó inmediatamente en el siguiente paso.

55

b) 1-Cloro-4-(1,1-dimetil-but-3-eniloxi)-benceno

60



65

A una mezcla enfriada (0 °C), y agitada de 4-cloro-fenol (4,34 g) y 2,6-dimetilbenzoquinona (4,60 g) se le añadió por goteo una solución de (2-metil-pent-4-en-2-oxi)difenilofosfina (8,0 g) en dicloroetano (20 ml). La mezcla se calentó

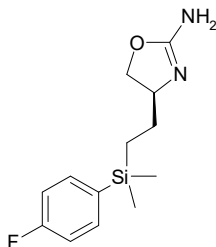
entonces a 95 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc) para proporcionar 1-cloro-4-(1,1-dimetil-but-3-eniloxi)-benceno (0,14 g, 2%) como un aceite incoloro. EM (EI): 171,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$), 1691 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$).

c) **4-[2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 29b comenzando a partir de 1-cloro-4-(1,1-dimetil-but-3-eniloxi)-benceno en lugar de (3-metil-but-3-eniloxi)-benceno. Sólido blanco. EM (ISP): 271,3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 269,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 66

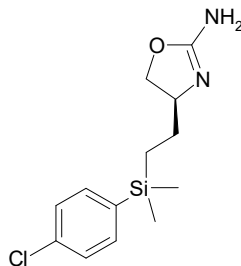
(S)-4-[2-[(4-Fluoro-fenil)-dimetil-silanil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 43 comenzando a partir de (4-fluoro-fenil)-dimetil-silano en lugar de dimetilfenilosilano. Aceite incoloro. EM (ISP): 267,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 67

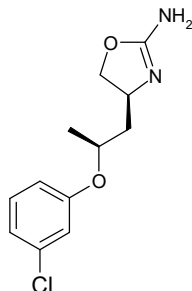
(S)-4-[2-[(4-Cloro-fenil)-dimetil-silanil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 43 comenzando a partir de (4-cloro-fenil)-dimetil-silano en lugar de dimetilfenilosilano. Aceite incoloro. EM (ISP): 283,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 68

(S)-4-[(S)-2-(3-Cloro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



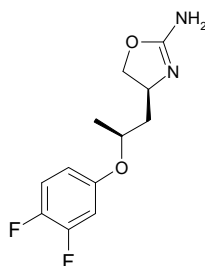
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 257,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 255,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 69

(S)-4-[(S)-2-(3,4-Difluoro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

5

10



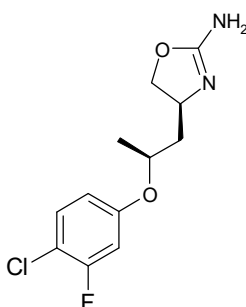
15

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3,4-difluoro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 257,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 70**(S)-4-[(S)-2-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxy)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

20

25



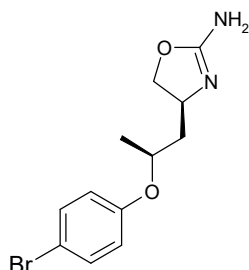
30

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-cloro-3-fluoro-fenol. Aceite viscoso amarillo claro. EM (ISP): 275,1 ($[{}^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 273,1 ($[{}^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 71**(S)-4-[(S)-2-(4-Bromo-fenoxy)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

40

45



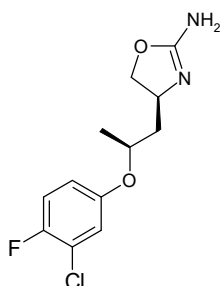
50

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-bromo-fenol. Sólido blanco. EM (ISP): 301,0 ($[{}^{81}\text{Br}]M+H^+$), 299,1 ($[{}^{79}\text{Br}]M+H^+$).

Ejemplo 72**(S)-4-[(S)-2-(3-Cloro-4-fluoro-fenoxy)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

55

60



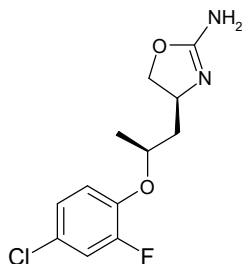
65

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-4-fluoro-fenol. Aceite viscoso amarillo claro. EM (ISP): 275,1 ($[{}^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 273,1 ($[{}^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 73**(S)-4-[(S)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

5

10



15

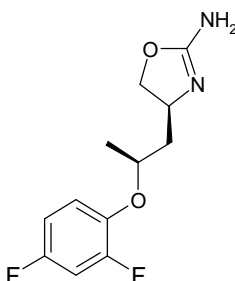
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-cloro-2-fluoro-fenol. Sólido blanco. EM (ISP): 275,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 273,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 74**(S)-4-[(S)-2-(2,4-Difluoro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

20

25

30



35

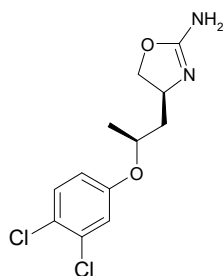
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2,4-difluoro-fenol. Aceite viscoso amarillo claro. EM (ISP): 257,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 75**(S)-4-[(S)-2-(3,4-Dicloro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

40

45

50



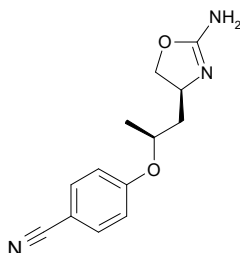
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3,4-dicloro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 292,9 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 290,9 ($[[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 289,0 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

55

Ejemplo 76**4-[(S)-2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-1-metil-etoxi]-benzonitrilo**

60

65

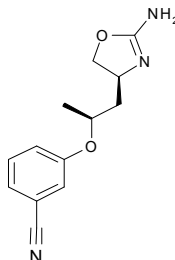


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-ciano-fenol. Sólido blanco. EM (ISP): 246,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 77

5 **4-[(S)-2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-1-metil-etoxi]-benzonitrilo**

10



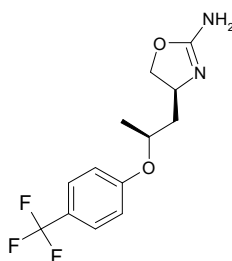
15

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3-ciano-fenol. Sólido blanco. EM (ISP): 246,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 78

20 **(S)-4-[(S)-2-(4-Trifluorometil-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

25



30

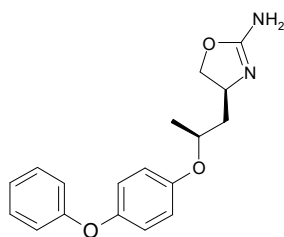
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-trifluorometil-fenol. Sólido blanco. EM (ISP): 289,1 ([M+H]⁺).

35

Ejemplo 79

(S)-4-[(S)-2-(4-Fenoxi-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

40



45

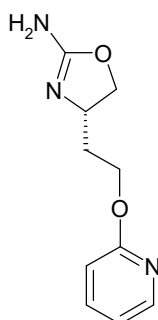
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-fenoxi-fenol. Aceite viscoso amarillo claro. EM (ISP): 313,1 ([M+H]⁺).

50

Ejemplo 80

(S)-4-[2-(Piridin-2-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

55



60

65

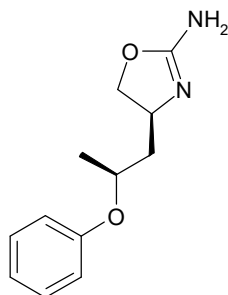
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 2-hidroxi-piridina en lugar de 4-clorofenol. Aceite amarillo claro. EM (ISP): 299,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 81

5 **(S)-4-[(S)-2-(4-Fenoxi-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

10

15



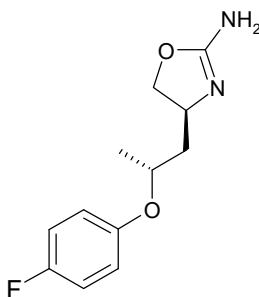
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y fenol. Sólido blanco. EM (ISP): 221,2 ($[M+H]^+$).

20 **Ejemplo 82**

(S)-4-[(R)-2-(4-Fluoro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

25

30



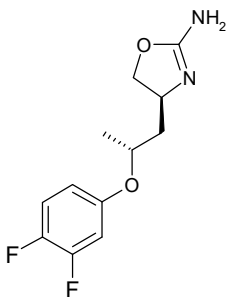
35 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-fluoro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 239,1 ($[M+H]^+$).

40 **Ejemplo 83**

(S)-4-[(R)-2-(3,4-Difluoro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

45

50



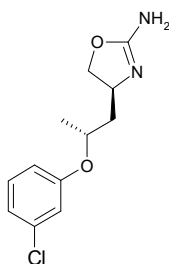
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3,4-difluoro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 257,1 ($[M+H]^+$).

55 **Ejemplo 84**

(S)-4-[(R)-2-(3-Cloro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

60

65

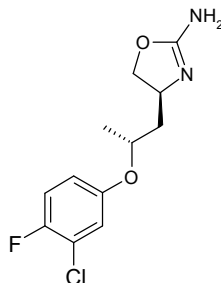


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 257,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 255,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

5 **Ejemplo 85**
(S)-4-[(R)-2-(3-Cloro-4-fluoro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

10

15



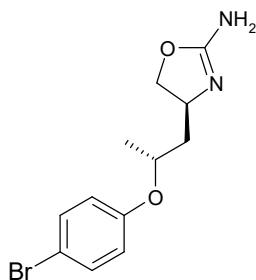
20

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-4-fluoro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 275,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 273,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

25 **Ejemplo 86**
(S)-4-[(R)-2-(4-Bromo-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

30

35



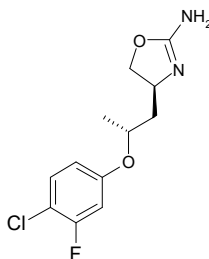
40

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-bromo-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 301,0 ($[[^{81}\text{Br}]\text{M}+\text{H}]^+$), 299,1 ($[[^{79}\text{Br}]\text{M}+\text{H}]^+$).

45 **Ejemplo 87**
(S)-4-[(R)-2-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

50

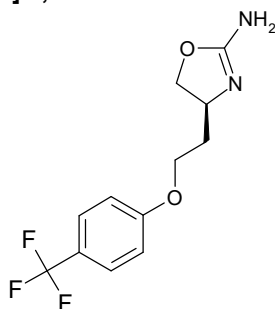
55



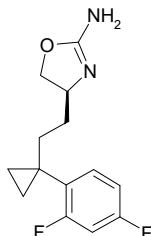
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-cloro-3-fluoro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 275,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 273,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

60 **Ejemplo 88**
(S)-4-[2-(4-Trifluorometil-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

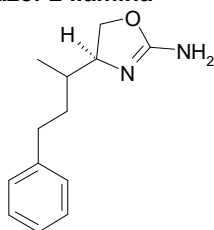
65



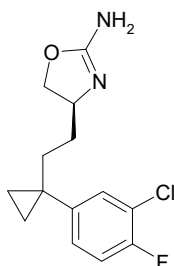
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 4-trifluorometil-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido cristalino blanco. EM (ISP): 275,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 89**(S)-4-{2-[1-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 30 comenzando a partir de 1-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbaldéido en lugar de 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbaldéido. Aceite incoloro. EM (ISP): 267,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 90**(4S)-4-(1-Metil-3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de 4-fenil-butan-2-ol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Sólido blanco. EM (ISP): 219,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 91**(S)-4-{2-[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina****a) 1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo**

A una mezcla de 3-cloro-4-fluoro-fenilacetoniitrilo (8,48 g), 1,2-dibromoetano (13 ml) y cloruro de benciltriethylamonio (0,46 g) se añadió la solución de hidróxido sódico (50% en agua, 20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; heptano/EtOAc) para proporcionar 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo como un líquido amarillo claro (3,91 g). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$, \square): 1,35-1,40 (m, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 1H).

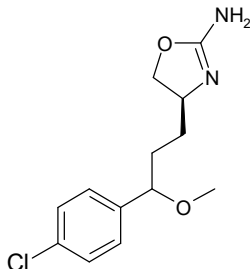
b) 1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbaldéido

A una solución agitada y fría ($-78^\circ C$) de 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbaldéido (3,91 g) en tolueno (140 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (20 ml; 1,2M en tolueno). La mezcla se agitó durante 1 h, después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se paró añadiendo una solución acuosa de sal de Seignette. Tras agitar durante 10 min. se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se destiló al vacío (Kugelrohr $160^\circ C$, 1 mbar) para proporcionar 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbaldéido como un líquido marrón claro (1,28 g). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$, \square): 1,36-1,40 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 2H), 6,81-6,89 (m, 2H), 7,15-7,26 (m, 1H), 9,03 (s, 1H).

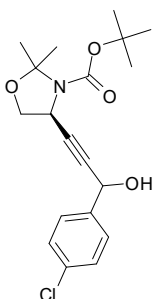
c) (S)-4-{2-[1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 30 comenzando a partir de 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbaldehído en lugar de 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbaldehído. Sólido blanco. EM (ISP): 283,1 ($[M+H]^+$).

5 **Ejemplo 92**
(S)-4-[3-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (S)-4-[3-(4-Cloro-fenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo

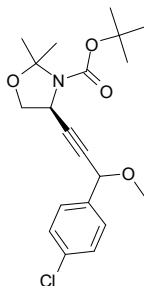


10 A una solución agitada de (S)-4-etinil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (3,16 g; CAS 173065-16-2) en THF seco (20 ml) bajo una atmósfera de argón a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió por goteo una solución de n-butil-litio en hexano (10,5 ml, solución 1,6 M) y la agitación continuó durante 30 min. Se añadió una solución de 4-clorobenzaldehído (2,17 g) en THF (10 ml) por goteo y la mezcla se agitó durante otras 2 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se paró entonces mediante adición cuidadosa de agua (12 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente.

15 La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc) para proporcionar (S)-4-[3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (mezcla de epímeros) como un aceite amarillo. EM (ISP): 426,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+\text{OAc}^-$), 424,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+\text{OAc}^-$).

20

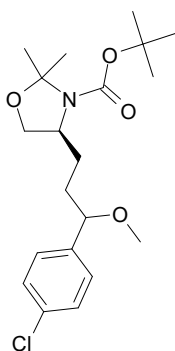
b) (S)-4-[3-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-prop-1-inil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



25 A (S)-4-[3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (3,10 g) se le añadió por goteo yodometano (5,27 ml). A la solución amarilla resultante se añadió óxido de plata (5,89 g) y la mezcla se calentó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc) para proporcionar (S)-4-[3-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-prop-1-inil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (2,44 g, 76 %) como un aceite incoloro. EM (ISP): 399,2 ($[^{37}\text{Cl}]M+\text{NH}_4^+$), 397,2 ($[^{35}\text{Cl}]M+\text{NH}_4^+$).

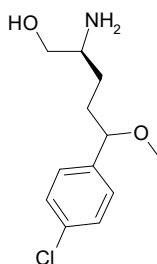
30

c) (S)-4-[3-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



5 A una solución de (S)-4-[3-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-prop-1-inil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (2,50 g) en acetato de etilo (100 ml) a temperatura ambiente se añadió óxido de platino (IV) monohidrato (484 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (S)-4-[3-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo claro (1,57 g, 62%); EM (ISP): 386,2 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$), 384,2 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$).

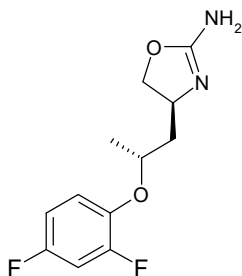
d) (S)-2-Amino-5-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-pentan-1-ol



10 En analogía al ejemplo 45c (S)-4-[3-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético para proporcionar (S)-2-amino-5-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-pentan-1-ol. Aceite amarillo. EM (ISP): 246,1 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$), 244,1 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$).

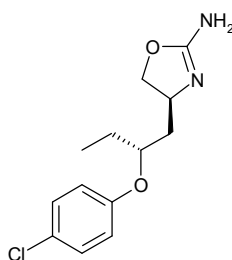
15 e) (S)-4-[3-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en analogía al ejemplo 1d (S)-2-amino-5-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-pentan-1-ol se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno para proporcionar (S)-4-[3-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (mezcla de epímeros). Sólido blanco. EM (ISP): 271,2 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$), 269,2 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+$).

20 **Ejemplo 93**
(S)-4-[(R)-2-(2,4-Difluoro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2,4-difluoro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 257,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

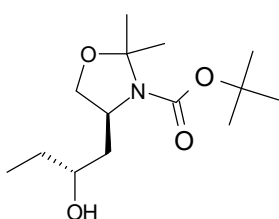
Ejemplo 94
(S)-4-[(R)-2-(4-Cloro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



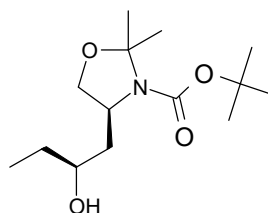
a) (S)-4-((R)-2-Hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y (S)-4-((S)-2-Hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo

5

10



y



15

20

25

A una solución agitada de (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (15,5 g; CAS 147959-19-1) en éter dietílico seco (100 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente se le añadió por goteo una solución de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico (42,6 ml, solución 3 M) y la agitación continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se paró entonces mediante la adición cuidadosa de agua (10 ml) y la mezcla se filtró entonces a través de decalite. El filtrado se lavó secuencialmente con agua y con salmuera saturada y después la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc 100:0 → 50:50) para proporcionar (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (7,30 g) a partir de las fracciones que eluyeron primero y (S)-4-((S)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (6,44 g) a partir de las fracciones que eluyeron después, ambos compuestos como aceites incoloros. (S)-4-((R)-2-Hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: ¹H RMN □ (CDCl₃, 300 MHz): 4,52 (1H, br. D, J = 3,3 Hz), 4,23 (1H, m), 4,00 (1H, dd, J = 8,7 & 5,4 Hz), 3,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,40 (1H, m), 1,79 (1H, td, J = 11,4 & 2,1 Hz), 1,60-1,44 (16H, m), 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz). (S)-4-((S)-2-Hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: ¹H RMN □ (CDCl₃, 300 MHz): 4,12 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 9,0 & 5,7 Hz), 3,82 (1H, m), 3,55 (1H, m), 2,88 (1H, br. s), 1,79 (1H, m), 1,70-1,40 (16H, m), 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz).

30

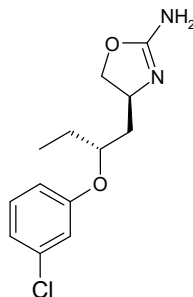
b) (S)-4-[(R)-2-(4-Cloro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

En analogía al ejemplo 45b-d (S)-4-((S)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo se hizo reaccionar secuencialmente con 4-clorofenilo, trifenilfosfina y di-terc-butilo azodicarboxilato, después con ácido trifluoroacético, y finalmente con bromuro de cianógeno para proporcionar (S)-4-[(R)-2-(4-cloro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Goma incolora. EM (ISP): 271,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 269,3 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

35

Ejemplo 95

(S)-4-[(R)-2-(3-Cloro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

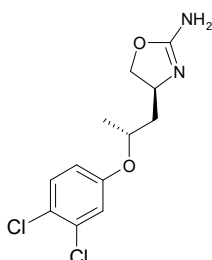


40

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-fenol. Goma incolora. EM (ISP): 271,3 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 269,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 96

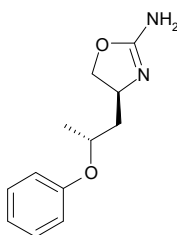
(S)-4-[(R)-2-(3,4-Dicloro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3,4-dicloro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 293,0 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\}$), 291,0 ($\{^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\}$), 289,0 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\}$).

5

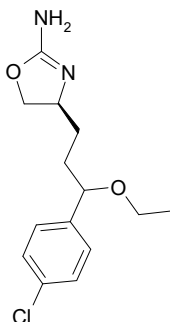
Ejemplo 97
(S)-4-((R)-2-Fenoxi-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y fenol. Goma incolora. EM (ISP): 221,2 ($\{\text{M}+\text{H}^+\}$).

10

Ejemplo 98
(S)-4-[3-(4-Cloro-fenil)-3-etoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

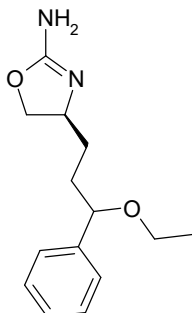


15

El compuesto del título se obtuvo como una mezcla epimérica en analogía al ejemplo 92 mediante el uso de (S)-4-etinil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo, 4-cloro-benzaldehído y yodoetano. Aceite incoloro. EM (ISP): 285,0 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\}$), 283,1 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}^+\}$).

20

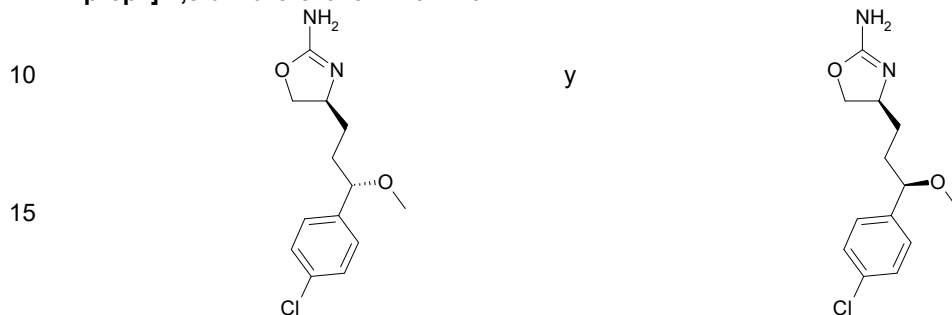
Ejemplo 99
(S)-4-(3-Etoxi-3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo como una mezcla epimérica en analogía al ejemplo 92 mediante el uso de (S)-4-etinil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo, benzaldehído y yodoetano. Aceite incoloro. EM (ISP): 249,1 ([M+H]⁺).

5 Ejemplos 100 y 101

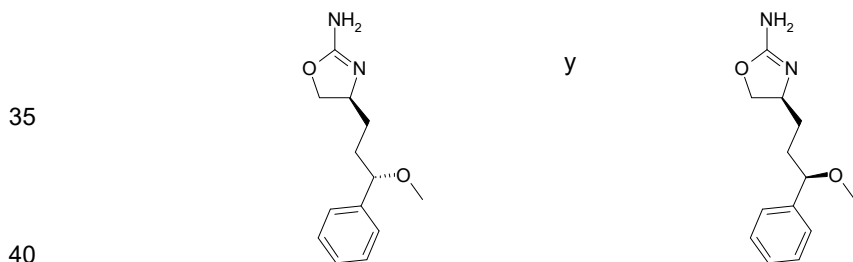
(S)-4-[(S)-3-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (S)-4-[(R)-3-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 (S)-4-[3-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (mezcla de epímeros, ejemplo 92) se separó utilizando HPLC quiral (columna: chiralpak AD, eluyente: etanol al 7% (que contiene cloruro de amonio 0,01 M) en heptano, tasa de flujo: 35 ml/min) para proporcionar muestras estereoquímicamente puras de (S)-4-[(S)-3-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (S)-4-[(R)-3-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Tiempos de retención: (-)-enantiómero 112 min. (ejemplo 100) y (+)-enantiómero 122 min. (ejemplo 101). Ambos sólidos cristalinos blancos. EM (ISP): 271,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 269,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

30 Ejemplos 102 y 103

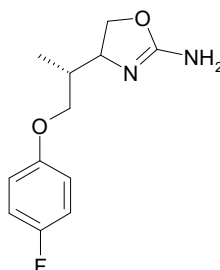
(S)-4-[(S)-3-(Fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina & (S)-4-[(R)-3-(Fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



45 Los compuestos del título se obtuvieron en analogía al ejemplo 141 comenzando a partir de (S)-4-[(S)-3-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y (S)-4-[(R)-3-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en lugar de (S)-4-[(R)-2-(3-benciloxi-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Ambos sólidos cristalinos blancos. EM (ISP): 235,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 104

4-[(R)-2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-metil-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

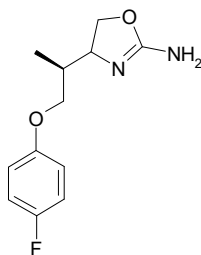


50 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de (S)-1-(4-fluoro-fenoxi)-propan-2-ol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Sólido blanco. EM (ISP): 239,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 105

4-[(S)-2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-metil-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

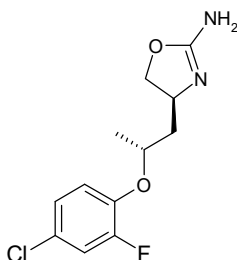
55



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de (R)-1-(4-fluoro-fenoxy-propan-2-ol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Sólido blanquecino. EM (ISP): 239,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 106

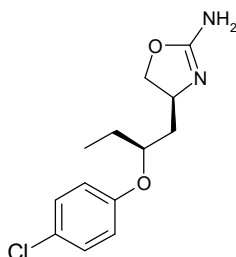
5 **(S)-4-[(R)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenoxy)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-cloro-2-fluoro-fenol. Goma incolora. EM (ISP): 275,0 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 273,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 107

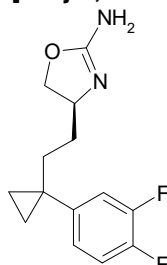
10 **(S)-4-[(S)-2-(4-Cloro-fenoxy)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-cloro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 271,3 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 269,2 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 108

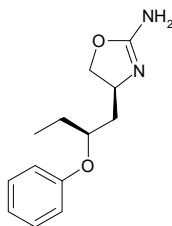
15 **(S)-4-{2-[1-(3,4-Difluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 91 comenzando a partir de 3,4-difluoro-fenilacetoni-trilo en lugar de 3-cloro-4-fluoro-feniloacetoni-trilo. Sólido blanco. EM (ISP): 267,2 ($[M+H]^+$).

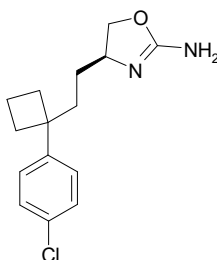
Ejemplo 109

20 **(S)-4-((S)-2-Fenoxy-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 235,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 110**(S)-4-{2-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

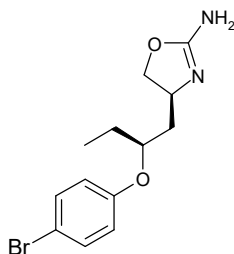
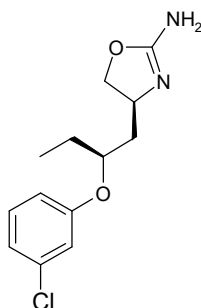
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 30 comenzando a partir de 1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbaldehído en lugar de 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropano-carbaldehído. Sólido amarillo claro. EM (ISP): 279,1 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 111**(S)-4-[(S)-2-(4-Bromo-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-bromo-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 314,9 ([⁸¹Br]M+H)⁺, 313,0 ([⁷⁹Br]M+H)⁺.

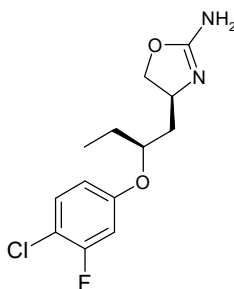
15

**Ejemplo 112****((S)-4-[(S)-2-(3-Cloro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 271,3 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 269,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

20

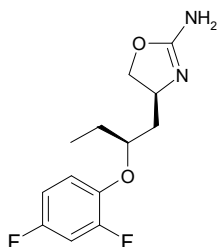
Ejemplo 113**(S)-4-[(S)-2-(4-Cloro-3-fluoro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-cloro-3-fluoro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 288,9 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 287,0 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

5

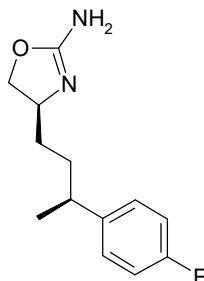
Ejemplo 114
(S)-4-[(S)-2-(2,4-Difluoro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2,4-difluoro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 271,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 115
(S)-4-[(S)-3-(4-Fluoro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

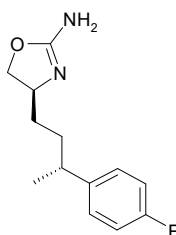


15

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de (S)-3-(4-fluoro-fenil)-butan-1-ol (sintetizado de acuerdo con un procedimiento descrito en J. Org. Chem. 2005, 70, 4133) en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Aceite incoloro. EM (ISP): 237,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

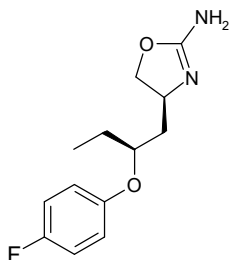
20

Ejemplo 116
(S)-4-[(R)-3-(4-Fluoro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



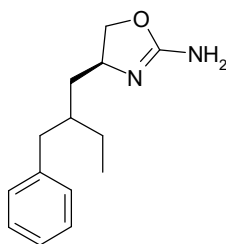
25

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de (R)-3-(4-fluoro-fenil)-butan-1-ol (sintetizado de acuerdo con un procedimiento descrito en J. Org. Chem. 2005, 70, 4133) en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Aceite incoloro. EM (ISP): 237,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 117**(S)-4-[(S)-2-(4-Fluoro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

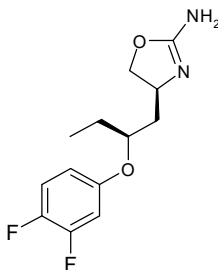
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-fluoro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 253,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 118**(4S)-4-(2-Bencil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

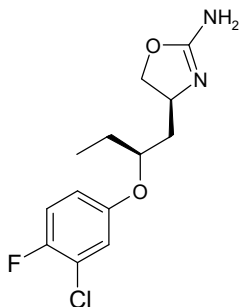
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de 2-bencil-butan-1-ol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Aceite incoloro. EM (ISP): 233,1 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 119**(S)-4-[(S)-2-(3,4-Difluoro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3,4-difluoro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 271,2 ([M+H]⁺).

15

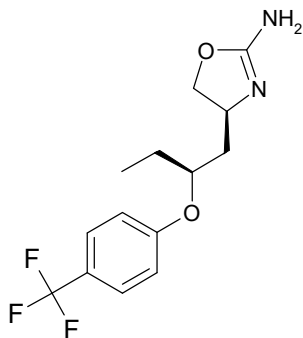
Ejemplo 120**(S)-4-[(S)-2-(3-Cloro-4-fluoro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-4-fluoro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 288,9 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 287,0 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

20

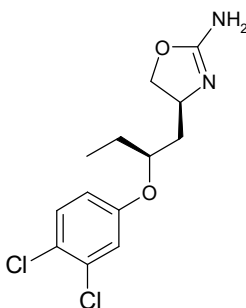
Ejemplo 121**(S)-4-[(S)-2-(4-Trifluorometil-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

25



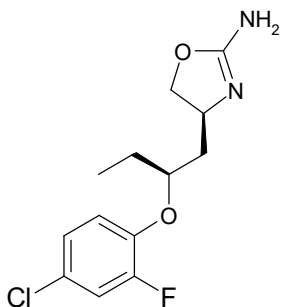
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-trifluorometil-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 303,1 ($[M+H]^+$).

5 **Ejemplo 122**
(S)-4-[(S)-2-(3,4-Dicloro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



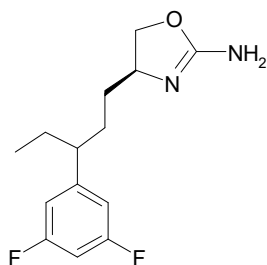
10 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3,4-dicloro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 307,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 305,0 ($[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]M+H^+$), 303,0 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 123
(S)-4-[(S)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



15 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-cloro-2-fluoro-fenol. Goma incolora. EM (ISP): 288,9 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 287,0 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

20 **Ejemplo 124**
(4S)-4-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (S)-4-((Z)-2-[[1-(3,5-Difluoro-fenil)-ciclopropil]-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo se obtuvo en analogía al ejemplo 30 c comenzando a partir de 1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbaldehído (obtenido como se describe en el ejemplo 91b, véase también el ejemplo 142) en lugar de 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbaldehído. Aceite amarillo claro. EM (ISP): 380,3 ([M+H]⁺).

b) (S)-4-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de (S)-4-((Z)-2-[[1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropil]-vinil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) a temperatura ambiente en metanol (10 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió paladio sobre carbono (10%, 30 mg) y formato amónico (1,33g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración, el filtrado se concentró, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para proporcionar (S)-4-[3-(3,5-difluoro-fenil)-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) como un líquido amarillo claro. EM (ISP): 384,3 ([M+H]⁺).

c) (S)-2-Amino-5-(3,5-difluoro-fenil)-heptan-1-ol

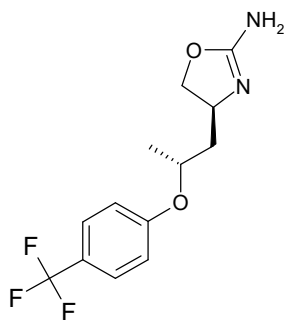
A (S)-4-[3-(3,5-difluoro-fenil)-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) se le añadió bajo una atmósfera de argón una solución de HCl 5,5 M en etanol (2 ml). La mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se añadió un exceso de amoniaco en metanol y algo de gel de sílice. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: diclorometano/metanol= 90:10) para proporcionar (S)-2-amino-5-(3,5-difluoro-fenil)-heptan-1-ol (0,27g) como un líquido incoloro. EM (ISP): 244,3 ([M+H]⁺).

d) (4S)-4-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

En analogía al ejemplo 1d se hizo reaccionar (S)-2-amino-5-(3,5-difluoro-fenil)-heptan-1-ol con bromuro de cianógeno para proporcionar (4S)-4-[3-(3,5-difluoro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Líquido amarillo claro. EM (ISP): 269,3([M+H]⁺).

Ejemplo 125

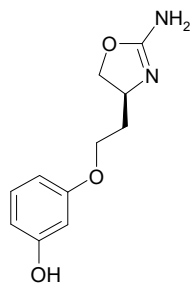
(S)-4-[(R)-2-(4-Trifluorometil-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



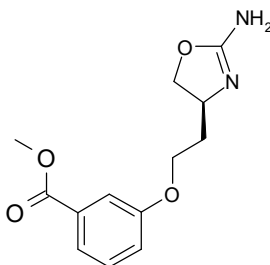
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-trifluorometil-fenol. Aceite viscoso amarillo claro. EM (ISP): 289,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 126

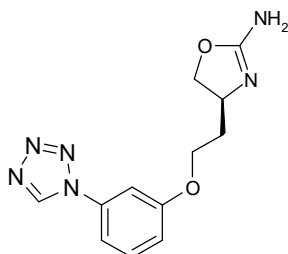
3-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etoxi]-fenol



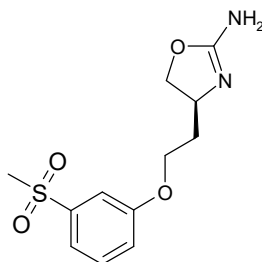
- 5 A una solución agitada de (S)-4-[2-(3-beniloxi-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,04 g) a temperatura ambiente en metanol (2 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió paladio sobre carbono (10%, 15 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se eliminó por filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-[2-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etoxi]-fenol (0,018 g) como un aceite amarillo claro. EM (ISP): 223,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 127**3-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etoxi]-benzoato de metilo**

- 10 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de metil 3-hidroxibenzoato en lugar de 4-clorofenol. Aceite viscoso naranja. EM (ISP): 265,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 128**(S)-4-[2-(3-Tetrazol-1-il-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

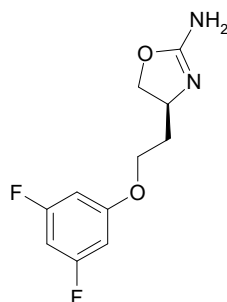
- 15 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-tetrazol-1-il-fenol en lugar de 4-clorofenol. Goma incolora. EM (ISP): 275,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 129**(S)-4-[2-(3-Metanosulfonil-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

- 20 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-metanosulfonil-fenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP): 285,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 130**(S)-4-[2-(3,5-Difluoro-fenoxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

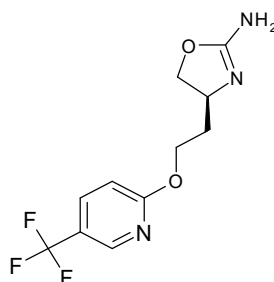
25



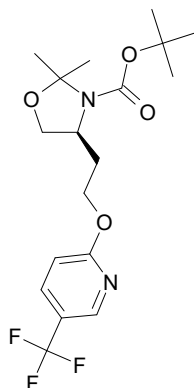
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3,5-difluorofenol en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP): 243,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 131

5 (S)-4-[2-(5-Trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

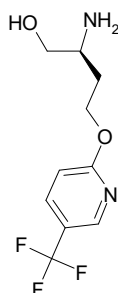


a) (S)-2,2-Dimetil-4-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



10 A una solución agitada de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (300 mg; CAS 147959-18-0) en THF (4 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió hidruro sódico (59 mg, dispersión al 60% en aceite). La suspensión resultante se calentó a 50 °C durante 20 min. y después se enfrió a 0 °C. Una solución de 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (222 mg) en THF (2 ml) se añadió entonces por goteo y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera saturada, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc) para proporcionar (S)-2,2-dimetil-4-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (393 mg, 82 %) como un aceite incoloro. EM (ISP): 391,3 ([M+H]⁺).

b) (S)-2-Amino-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-butan-1-ol



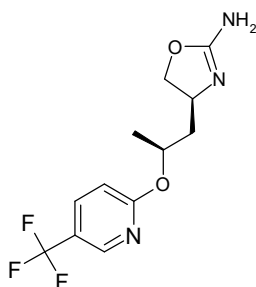
A una solución de ácido trifluoroacético (0,23 ml) en agua (9 ml) se añadió por goteo una solución de (S)-2,2-dimetil-4-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (390 mg) en acetotrilo (1,5 ml). La mezcla se calentó durante 90 min. a 80 °C con agitación. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se hizo básica mediante la adición de solución acuosa de hidróxido sódico 2 M, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y con salmuera saturada. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar (S)-2-amino-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-butan-1-ol (284 mg, cuant.) como un aceite amarillo. EM (ISP): 251,2 ([M+H]⁺).

c) **(S)-4-[2-(5-Trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

En analogía al ejemplo 1d se hizo reaccionar (S)-2-amino-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-butan-1-ol con bromuro de cianógeno para proporcionar (S)-4-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido blanco. EM (ISP): 276,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 132

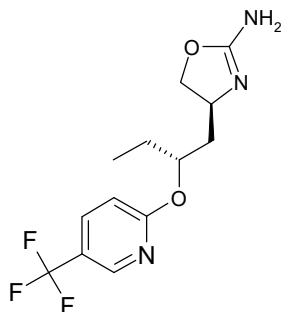
(S)-4-[(S)-2-(5-Trifluorometil-piridin-2-iloxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 131 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2-cloro-5-trifluorometil-piridina. Sólido blanco. EM (ISP): 290,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 133

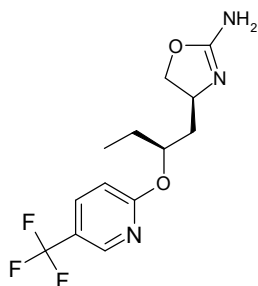
(S)-4-[(R)-2-(5-Trifluorometil-piridin-2-iloxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 131 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2-cloro-5-trifluorometil-piridina. Aceite incoloro. EM (ISP): 304,1 ([M+H]⁺).

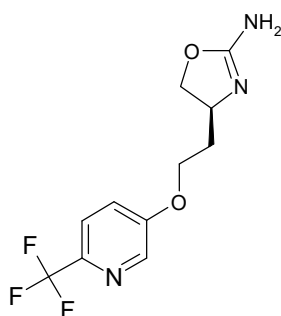
Ejemplo 134

(S)-4-[(S)-2-(5-Trifluorometil-piridin-2-iloxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



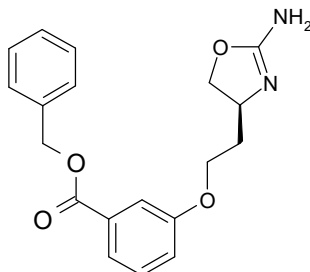
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 131 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2-cloro-5-trifluorometil-piridina. Aceite incoloro. EM (ISP): 304,1 ([M+H]⁺).

5 **Ejemplo 135**
(S)-4-[2-(6-Trifluorometil-piridin-3-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



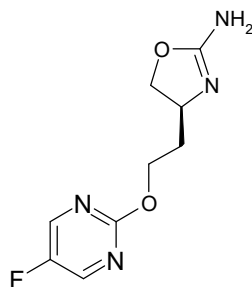
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-hidroxi-6-trifluorometil-piridina en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP): 276,2 ([M+H]⁺).

10 **Ejemplo 136**
3-[2-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-etoxi]-benzoato de bencilo

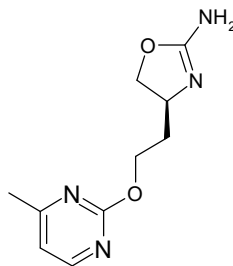


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-hidroxibenzoato de bencilo en lugar de 4-clorofenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

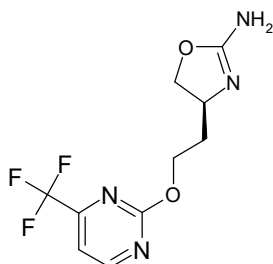
Ejemplo 137
(S)-4-[2-(5-Fluoro-pirimidin-2-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



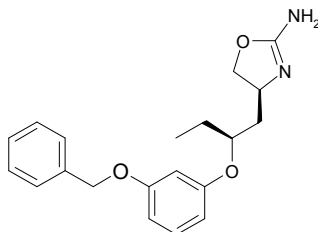
20 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 131 comenzando a partir de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2-cloro-5-fluoro-pirimidina. Sólido blanco. EM (ISP): 227,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 138**(S)-4-[2-(4-Metil-pirimidin-2-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

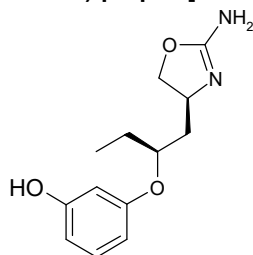
5 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 131 comenzando a partir de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2-cloro-4-metil-pirimidina. Aceite incoloro. EM (ISP): 223,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 139**(S)-4-[2-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

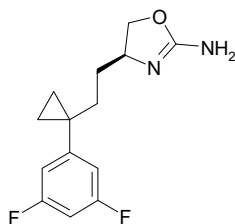
10 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 131 comenzando a partir de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina. Aceite incoloro. EM (ISP): 277,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 140**15 (S)-4-[(S)-2-(3-Benciloxi-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

20 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3-benciloxi-fenol. Goma amarilla clara. EM (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 141**3-[(S)-1-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-propoxi]-fenol**

25 A una solución de (S)-4-[(S)-2-(3-benciloxi-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (60 mg) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente se añadió paladio al 10% sobre carbono (19 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de decalite, se lavó con metanol y con diclorometano, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-[(S)-1-((S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-propoxi]-fenol como un sólido blanco (44 mg, cuant.); EM (ISP): 251,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 142**(S)-4-{2-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**5 a) 1-(3,5-Difluoro-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo

A una mezcla 3,5-difluoro-fenilacetonitrilo (11,48 g), 1,2-dibromoetano (42,2 ml) y cloruro de benciltrietilamonio (0,68 g) se le añadió la solución de hidróxido sódico (50% en agua, 30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; heptano/EtOAc) para proporcionar 1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo como un sólido rosa claro (8,23 g). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$, \square): 1,40-1,44, (m, 2H), 1,78-1,82 (m, 2H), 6,70-6,85 (m, 3H).

15 b) 1-(3,5-Difluoro-fenil)-ciclopropanocarbaldehído

A una solución agitada y enfriada ($-78^\circ C$) de 1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbaldehído (8,0 g) en tolueno (300 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (44,6 ml; 1,2M en tolueno). La mezcla se agitó durante 1 h, después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se paró al añadir una solución acuosa de sal de Seignette. Tras agitar durante 10 min. se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se destiló al vacío (Kugelrohr $160^\circ C$, 1,2 mbar) para proporcionar 1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbaldehído como un líquido marrón claro (7,0 g). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$, \square): 1,40-1,44 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H), 6,72-6,85 (m, 3H), 9,14 (s, 1H).

25 c) [1-(3,5-Difluoro-fenil)-ciclopropil]-acetaldehído

A una solución agitada y enfriada ($0^\circ C$) de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (24,9 g) en tetrahidrofurano (190 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió lentamente una solución de terbutóxido potásico en tetrahidrofurano (30 ml) seguido (después de 30 min. de agitación) de una solución de 1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropanocarbaldehído (6,3 g) en tetrahidrofurano (40 ml). La agitación continuó durante la noche, después la mezcla de reacción se paró al añadir una solución acuosa de cloruro sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El éter de enol bruto se disolvió en acetona (20 ml) y se agitó con ácido clorhídrico acuoso 6 M (40 ml) durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; heptano/EtOAc = 4:1) para proporcionar [1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropil]-acetaldehído como un líquido amarillo (2,55 g). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$, \square): 0,92-0,98 (m, 2H), 1,00-1,06 (m, 2H), 2,65 (d, $J=2$ Hz, 2H), 6,60-6,67 (m, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 9,74 (t, $J=2$ Hz, 1H).

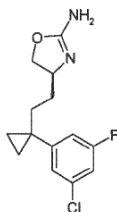
40 d) 2-[1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropil]-etanol

A una solución agitada y enfriada ($0^\circ C$) de borhidruro sódico (1,0 g) en metanol (20 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió lentamente una solución de [1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropil]-acetaldehído en metanol (10 ml). La agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche, después la mezcla de reacción se paró mediante la adición lenta de agua. El metanol se evaporó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar 2-[1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropil]-etanol como un líquido amarillo (2,37 g). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$, \square): 0,76-0,86 (m, 4H), 1,85 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3,61-3,62 (m, 2H), 6,60-6,67 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H).

45 e) (S)-4-{2-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

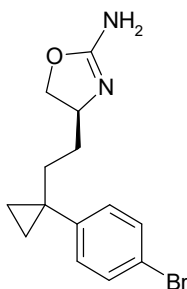
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de 2-[1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropil]-etanol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Sólido blanco. EM (ISP): 267,2 ($[M+H]^+$).

50 **Ejemplo 143****(S)-4-{2-[1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**



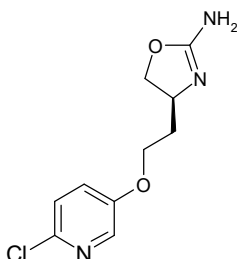
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 91 comenzando a partir de 3-cloro-5-fluoro-fenilaceto-nitrilo en lugar de 3-cloro-4-fluoro-feniloacetoneitrilo. Aceite incoloro. EM (ISP): 283,1 ($[M+H]^+$).

5 **Ejemplo 144**
(S)-4-[2-[1-(4-Bromo-fenil)-ciclopropil]-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



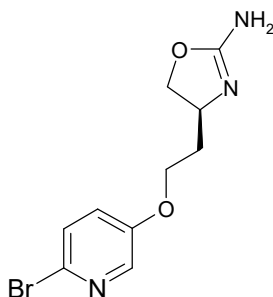
10 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 91 comenzando a partir de 4-bromo-fenilacetoneitrilo en lugar de 3-cloro-4-fluoro-feniloacetoneitrilo. Sólido blanco. EM (ISP): 309,1, 311,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 145
(S)-4-[2-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



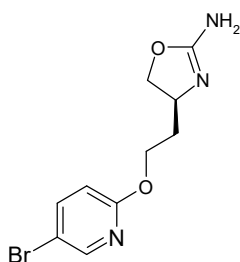
15 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-hidroxi-6-cloro-piridina en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP): 244,2 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 242,2 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 146
(S)-4-[2-(6-Bromo-piridin-3-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 comenzando a partir de 3-hidroxi-6-bromo-piridina en lugar de 4-clorofenol. Sólido blanco. EM (ISP): 288,0 ($[^{81}\text{Br}]M+H^+$), 286,0 ($[^{79}\text{Br}]M+H^+$).

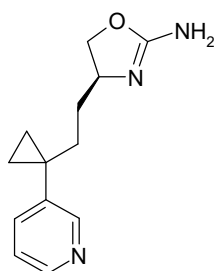
25 **Ejemplo 147**
(S)-4-[2-(5-Bromo-piridin-2-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 5 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 131 comenzando a partir de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 5-bromo-2-fluoro-piridina. Sólido blanco. EM (ISP): 287,9 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 286,0 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 148

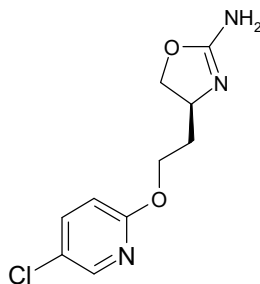
(S)-4-[2-(1-Piridin-3-il-ciclopropil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 10 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 30 comenzando a partir de 1-(6-cloro-pirid-3-il)-ciclopropanocarbaldéhidido en lugar de 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbaldéhidido (decloración hidrogenolítica completa ocurrió en el paso d). Aceite amarillo claro. EM (ISP): 232,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 149

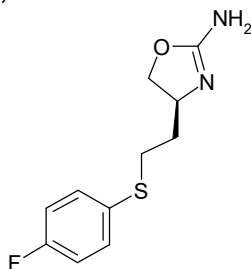
15 (S)-4-[2-(5-Cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 20 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 131 comenzando a partir de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 5-cloro-2-fluoro-piridina. Sólido blanco. EM (ISP): 244,3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 242,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 150

(S)-4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



- 25 a) (S)-4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo
A una solución agitada de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) a 0°C (enfriado en hielo) en diclorometano (25 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió N-etildiisopropilamina (3,5 ml)

y cloruro de metanosulfonilo (0,56 g). La mezcla se agitó a 0°C durante 2,5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar (S)-4-(2-(4-fluoro-fenilsulfonil)-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo bruto. A una solución agitada de este compuesto (1,4 g) a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (15 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió 4-fluorotiofenol (1,11g) y trietilamina (0,88 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; heptano/EtOAc = 4:1) para proporcionar (S)-4-[2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) como un aceite incoloro que se utilizó para el siguiente paso.

10 b) (S)-2-Amino-4-(4-fluoro-fenilsulfanil)-butan-1-ol

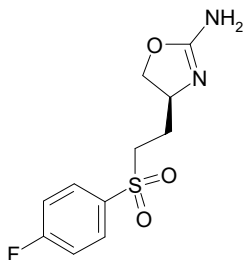
A (S)-4-[2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) se le añadió bajo una atmósfera de argón una solución de HCl 5,5 M en etanol (2 ml). La mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se añadió un exceso de amoníaco en metanol y algo de gel de sílice. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: diclorometano/metanol= 90:10) para proporcionar (S)-2-amino-4-(4-fluoro-fenilsulfanil)-butan-1-ol (0,25g) como un líquido incoloro. EM (ISP): 216,3 ([M+H]⁺).

15 c) (S)-4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

En analogía al ejemplo 1d (S)-2-amino-4-(4-fluoro-fenilsulfanil)-butan-1-ol se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno para proporcionar (S)-4-[2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Aceite incoloro. EM (ISP): 241,2([M+H]⁺).

Ejemplo 151

(S)-4-[2-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



25 a) (S)-4-[2-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo
A una solución agitada de (S)-4-[2-(4-fluoro-fenilsulfonil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,25 g) a 0°C en acetato de etilo (2 ml) se le añadió una solución de ácido m-cloroperbenzoico (0,24 g) en acetato de etilo (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió una solución saturada de sulfito sódico y una solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; heptano/EtOAc = 4:1) para proporcionar (S)-4-[2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,21 g) como un aceite incoloro que se utilizó para el siguiente paso.

35 b) (S)-2-Amino-4-(4-fluoro-bencenosulfonil)-butan-1-ol

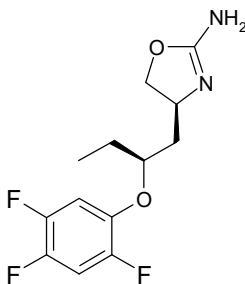
A (S)-4-[2-(4-fluoro-fenilsulfonil)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,21 g) se le añadió bajo una atmósfera de argón una solución de HCl 5,5 M en etanol (2 ml). La mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se añadió un exceso de amoníaco en metanol y algo de gel de sílice. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (columna: Isolute[®] Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: diclorometano/metanol= 90:10) para proporcionar (S)-2-amino-4-(4-fluoro-fenilsulfonil)-butan-1-ol (0,10 g) como un aceite incoloro. EM (ISP): 248,1 ([M+H]⁺).

40 c) (S)-4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfonil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

En analogía al ejemplo 1d (S)-2-amino-4-(4-fluoro-fenilsulfonil)-butan-1-ol se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno para proporcionar (S)-4-[2-(4-fluoro-fenilsulfonil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Aceite incoloro. EM (ISP): 273,1([M+H]⁺).

Ejemplo 152

50 **(S)-4-[(S)-2-(2,4,5-Trifluoro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

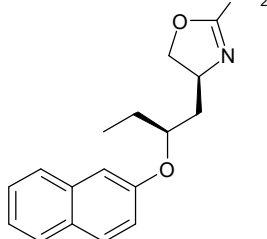


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2,4,5-trifluoro-fenol. Goma incolora. EM (ISP): 289,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 153

5 **(S)-4-[(S)-2-(Naftalen-2-iloxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

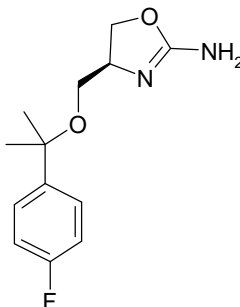
10



15 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2-naftol. Sólido blanco. EM (ISP): 285,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 154

(S)-4-[1-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-etoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



20

a) 1-(1-Aliloxi-1-metil-etil)-4-fluoro-benceno

A una solución agitada de hidruro sódico (1,47 g) en tetrahidrofurano seco (60 ml) se añadió por goteo bajo una atmósfera de argón una solución de 2-(4-fluorofenil)-2-propanol (4,35 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml). La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió lentamente una solución de bromuro de alilo (3,1 ml) se diluyó en tetrahidrofurano seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. y se apró mediante la adición de agua. La solución se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc 100:0 \rightarrow 90:10) para proporcionar 1-(1-aliloxi-1-metil-etil)-4-fluorobenceno (3,30 g, 60 %) como un líquido amarillo claro. EM (EI): 179,0 ($[M-CH_3]$).

30

b) (S)-3-[1-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-etoxil]-propano-1,2-diol

AD-MIX-beta (3,25 g) se agitó en t-BuOH/H₂O 1:1 (24 ml) durante 15 min. y se enfrió a 0 ° C. A esta solución se añadió 1-(1-aliloxi-1-metil-etil)-4-fluoro-benceno (0,50 g). La mezcla se agitó durante 16 h a 0 ° C. La mezcla de reacción se trató con sulfito sódico y se agitó durante 30 min. La solución se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; heptano/EtOAc 2:1) para proporcionar (S)-3-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoxil]-propano-1,2-diol (0,47 g, 80 %) como un líquido amarillo claro. EM (EI): 213,0 ($[M-CH_3]$), 137,0 ($F-C_6H_4-C(CH_3)_2^+$)

35

c) (R)-1-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-3-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoxil]-propan-2-ol

40 A una solución de (S)-3-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoxil]-propano-1,2-diol (0,46g) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió imidazol (0,32g) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La mezcla se enfrió a 0 ° C y una solución de terc-butil(cloro)dimetilsilano (0,32 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió por goteo. Tras 2 horas a 0 ° C, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El producto

bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc 90:10 -> 75:25) para proporcionar (R)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoxi]-propan-2-ol (0,57 g, 83 %) como un líquido incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, □): 0,00 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,48 (s, 6H), 2,49 (bs, 1H), 3,15 (d, J= 4Hz, 2H), 3,56 (t, J= 4 Hz, 2H), 3,68 (m, 1H)

d) {{(S)-2-Azido-3-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoxi]-propoxi}-terc-butil-dimetil-silano

A una mezcla agitada de (R)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoxi]-propan-2-ol (560 mg) y trietilamina (0,3 ml) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metano sulfonilo (225 mg). La mezcla se agitó durante 30 min. a 0°C y 2 h a temperatura ambiente, después se añadió solución saturada de cloruro de amonio y diclorometano. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El solvente se evaporó y el producto se secó bajo un vacío elevado. El mesilato (324 mg) se disolvió en 1 ml de DMF y se añadió azida sódica (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 horas. La reacción se paró con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc 100:0 -> 90:10) para proporcionar {{(S)-2-azido-3-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoxi]-propoxi}-terc-butil-dimetil-silano (140 mg) como un líquido amarillo claro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, □): 1,56 (s, 6H), 1,97 (bs, 1H), 3,33 (d, J=4,8 Hz, 2H), 3,59-3,66 (m, 2H), 3,72-3,74 (m, 1H), 7,03 (t, J= 7,5 Hz), 7,36-7,41 (dd, J=7,5 Hz, J=4,2 Hz).

e) (R)-2-Amino-3-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoxi]-propan-1-ol

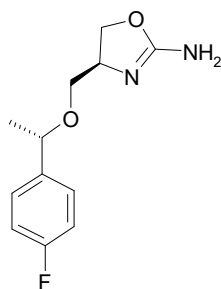
A una solución agitada de hidruro de aluminio litio (41 mg) en tetrahidrofurano seco (2 ml) se añadió por goteo bajo una atmósfera de argón una solución de {{(S)-2-azido-3-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoxi]-propoxi}-terc-butil-dimetil-silano (200 mg) en tetrahidrofurano seco (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se paró mediante la adición de agua (0,04 ml), NaOH 4 N (0,04 ml) y H₂O (0,12 ml). La suspensión se agitó durante 30 min. y se filtró a través de Celite y MgSO₄. El filtrado se evaporó para proporcionar (R)-2-amino-3-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoxi]-propan-1-ol bruto (128 mg) como un líquido amarillo claro. EM (ISP): 228,3 ([M+H]⁺)

f) (S)-4-[1-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-etoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

En analogía al ejemplo 1d, (R)-2-amino-3-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoxi]-propan-1-ol se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno para proporcionar (S)-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Aceite incoloro. EM (ISP): 253,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 155

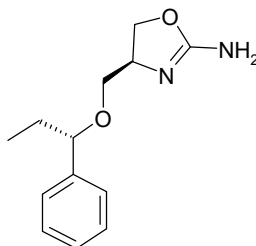
(S)-4-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



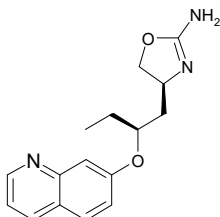
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 154 comenzando a partir de (S)-1-(4-fluorofenil)-etanol en lugar de 2-(4-fluorofenil)-2-propanol. Líquido amarillo claro. EM (ISP): 239,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 156

(S)-4-[(S)-1-fenil-propoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

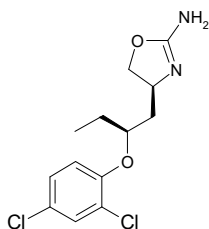


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 154 comenzando a partir de (S)-1-fenil-propan-1-ol en lugar de 2-(4-fluorofenil)-2-propanol. Líquido amarillo claro. EM (ISP): 235,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 157**(S)-4-[(S)-2-(Quinolin-7-iloxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 7-hidroxiquinolina. Goma incolora. EM (ISP): 286,3 ([M+H]⁺).

5

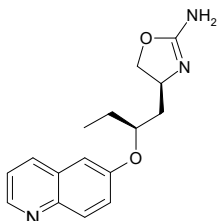
Ejemplo 158**(S)-4-[(S)-2-(2,4-Dicloro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2,4-dicloropiridina. Goma incolora. EM (ISP): 307,3 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 305,2 ([³⁷Cl³⁵Cl]M+H)⁺, 303,3 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

10

15

20

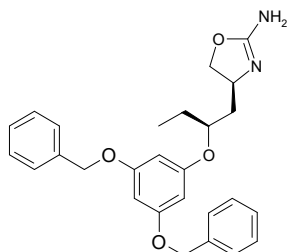
Ejemplo 159**(S)-4-[(S)-2-(Quinolin-6-iloxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 6-hidroxiquinolina. Goma incolora. EM (ISP): 286,3 ([M+H]⁺).

25

30

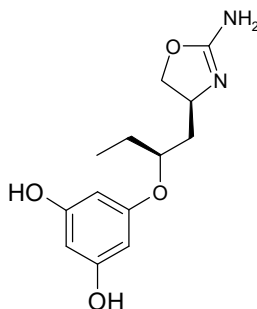
35

Ejemplo 160**(S)-4-[(S)-2-(3,5-Bis-benciloxi-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 3,5-bis-benciloxi-fenol. Goma naranja. EM (ISP): 447,3 ([M+H]⁺).

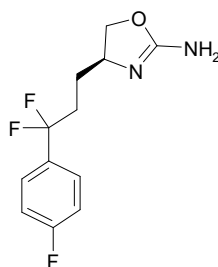
40

Ejemplo 161

5-[(S)-1-((S)-2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil)-propoxi]-benceno-1,3-diol

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 141 comenzando a partir de (S)-4-[(S)-2-(3,5-bis-benciloxi-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina en lugar de (S)-4-[(S)-2-(3-benciloxi-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina. Sólido marrón claro. EM (ISP): 267,3 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 162**(S)-4-[3,3-Difluoro-3-(4-fluoro-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina****a) 1-(4-Fluoro-fenil)-pent-4-en-1-ol**

Se colocaron virutas de magnesio (1,28 g) en un frasco de 4 cuellos bajo una atmósfera de argón. Se añadieron cristales de yodo y la mezcla se calentó hasta consumir el yodo. El magnesio se recubrió con tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió 4-bromo-1-buteno (6,75 g) disuelto en tetrahidrofurano seco (20 ml) por goteo a la mezcla de reacción. La solución en ebullición se calentó entonces 1 hora a 70 ° C, después se redujo la temperatura a 50 ° C y se añadió 4-fluorobenzaldehído (6,21g) disuelto en tetrahidrofurano seco (90 ml) por goteo a la mezcla de reacción. Tras agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió y se paró con solución de cloruro de amonio. La solución se extrajo dos veces con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; heptano/EtOAc 4:1 -> 75:25) para proporcionar 1-(4-fluoro-fenil)-pent-4-en-1-ol (4,94 g, 55%) como un líquido amarillo claro. EM (EI): 180,0 ([M+H]⁺), 125,0 (F-C₆H₄CH⁺OH)

20

b) 1-(4-Fluoro-fenil)-pent-4-en-1-ona

A una solución agitada de 1-(4-fluoro-fenil)-pent-4-en-1-ol (4,9 g) en diclorometano (5 ml) se le añadió clorocromato de piridinio (7,033g). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió gel de sílice y el solvente se evaporó. La cromatografía en columna (SiO₂; heptano/EtOAc 4:1) proporcionó 1-(4-fluoro-fenil)-pent-4-en-1-ona (4,67 g, 96%) como un líquido amarillo claro. MS (EI): 178,0 ([M+H]⁺), 123,0 (F-C₆H₄CO⁺)

25

c) 1-(1,1-Difluoro-pent-4-enil)-4-fluoro-benceno

A una solución agitada de 1-(4-fluoro-fenil)-pent-4-en-1-ona (3,0g) en tolueno (3ml) se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (4,90 ml) y la solución se calentó a 70 ° C durante 16 horas. Se añadió más trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (3,2 ml) y la agitación continuó a 70 ° C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano y se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico 1 M. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; heptano) para proporcionar 1-(1, 1-difluoro-pent-4-enil)-4-fluoro-benceno (1,77 g, 53%) como un líquido amarillo claro. EM (EI): 200 ([M+H]⁺), 145,0 (F-C₆H₄F₂⁺)

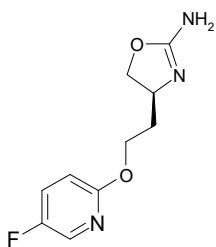
35

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

El compuesto del título se obtuvo en analogía a la secuencia del ejemplo 154 comenzando a partir de 1-(1, 1-difluoro-pent-4-enil)-4-fluoro-benceno en lugar de (1-(1-aliloxi-1-metil-etil)-4-fluoro-benceno en el paso b). Sólido blanco. EM (ISP): 259,1 ([M+H]⁺).

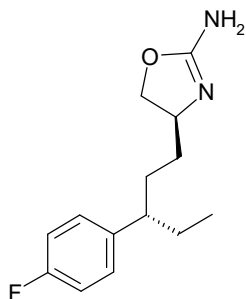
40

Ejemplo 163**(S)-4-[2-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**



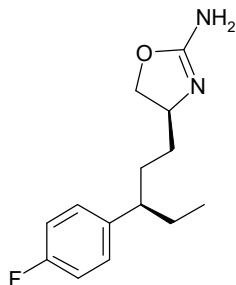
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 131 comenzando a partir de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2,5-difluoro-piridina. Sólido blanco. EM (ISP): 226,2 ([M+H]⁺).

5 **Ejemplo 164**
(S)-4-[(S)-3-(4-Fluoro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



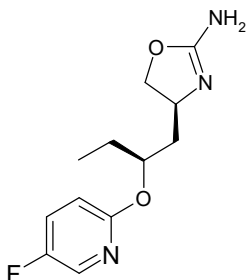
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de (S)-3-(4-fluoro-fenil)-pentan-1-ol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Aceite amarillo claro. EM (ISP): 251,4 ([M+H]⁺).

10 **Ejemplo 165**
(S)-4-[(R)-3-(4-Fluoro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

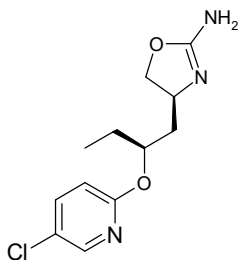


15 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de (R)-3-(4-fluoro-fenil)-pentan-1-ol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Aceite amarillo claro. EM (ISP): 251,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 166
(S)-4-[(S)-2-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



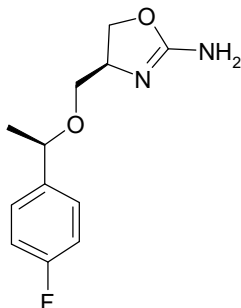
20 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 131 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 2,5-difluoro-piridina. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 254,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 167**(S)-4-[(S)-2-(5-Cloro-piridin-2-iloxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

5 El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 131 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 5-cloro-2-fluoro-piridina. Aceite viscoso amarillo claro. EM (ISP): 272,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 270,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 168**(S)-4-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

10



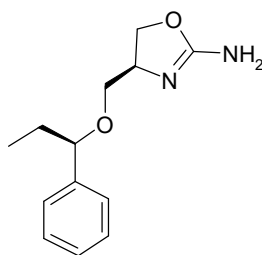
15

20

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 154 comenzando a partir de (R)-1-(4-fluorofenil)-etanol en lugar de 2-(4-fluorofenil)-2-propanol. Aceite incoloro. EM (ISP): 239,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

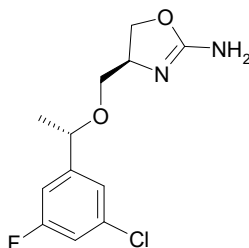
Ejemplo 169**(S)-4-[(R)-1-fenil-propoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

25



30

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 154 comenzando a partir de (R)-1-fenil-propan-1-ol en lugar de 2-(4-fluorofenil)-2-propanol. Aceite incoloro. EM (ISP): 235,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 170**(S)-4-[(S)-1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-etoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

35

a) (S)-1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-etanol

A una solución agitada de (R)-MeCBS oxazaborolidina (2,9 ml, solución 1M en tolueno) en tetrahydrofurano seco (5 ml) se le añadió por goteo un complejo de borano-THF (17,4 ml, solución 1M en tetrahydrofuran) bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0°C y se añadió por goteo 3'-cloro-5'-fluoroacetofenona (5,0 g) disuelta en

tetrahidrofurano seco (5 ml) a la mezcla de reacción en 40 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y se paró lentamente con metanol (5ml) seguido por la adición de HCl 4M en etanol (1 ml). Tras agitar la mezcla durante 5 min. a 0 °C, se retiró el baño de hielo y la suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se filtró sobre celite y el filtrado se evaporó sobre gel de sílice para su purificación. La cromatografía en columna (SiO₂; heptano/EtOAc) proporcionó (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etanol (4,50 g, 89%) como un líquido incoloro.

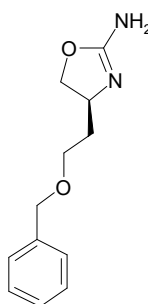
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, □): 1,48 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,92 (bs, 1H), 4,87 (q, J=6,6 Hz), 6,98 (m, 2H), 7,16 (s, 1H).

b) (S)-4-[(S)-1-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-etoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

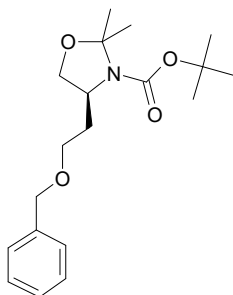
El compuesto del título se obtuvo en analogía a la secuencia del ejemplo 154 comenzando a partir de 1(S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etanol en lugar de 2-(4-fluorofenil)-2-propanol. Sólido blanco. EM (ISP): 273,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 171

(S)-4-(2-Benciloxi-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina



a) (S)-4-(2-Benciloxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



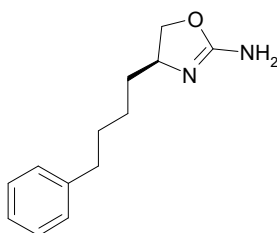
A una solución de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió secuencialmente yoduro de tetrabutilamonio (15 mg) e hidruro sódico (35 mg, dispersión al 60% en aceite mineral). Tras agitar la mezcla durante 5 min. a temperatura ambiente, se añadió por goteo bromuro de bencilo (0,10 ml) y la agitación continuó durante otras 16 h. La mezcla se paró mediante la adición de solución saturada acuosa de cloruro de amonio (3 ml), se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; heptano/EtOAc) para proporcionar (S)-4-(2-benciloxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (199 mg, 73%); EM (ISP): 336,3 ([M+H]⁺).

b) (S)-4-(2-Benciloxi-etil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

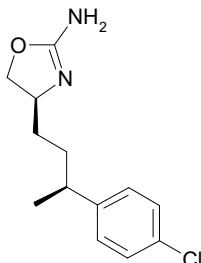
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3b-c comenzando a partir de (S)-4-(2-benciloxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 221,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 172

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

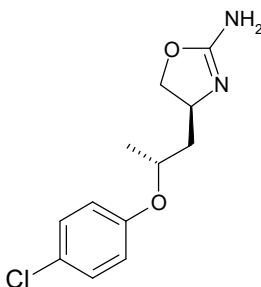


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de 4-fenil-butan-1-ol en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Aceite incoloro. EM (ISP): 219,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1735 **(S)-4-[(S)-3-(4-Cloro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

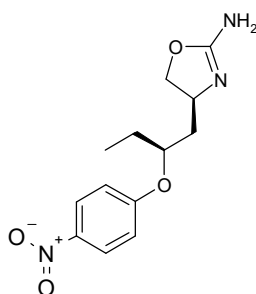
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 12 comenzando a partir de (R)-3-(4-cloro-fenil)-butan-1-ol (sintetizado de acuerdo con un procedimiento descrito en J. Org. Chem. 2005, 70, 4133) en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-fenil-butan-1-ol. Aceite amarillo claro. EM (ISP): 253,2 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 174**(S)-4-[(R)-2-(4-Cloro-fenoxi)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

15

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 45 comenzando a partir de (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-cloro-fenol. Aceite viscoso incoloro. EM (ISP): 257,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 255,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

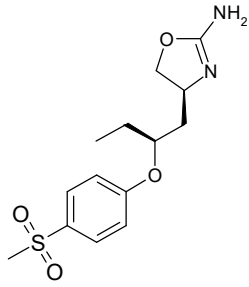
Ejemplo 175**(S)-4-[(S)-2-(4-Nitro-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

20

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-nitro-fenol. Aceite amarillo claro que cristalizó al dejarlo durante la noche en diclorometano/heptano (1:1). EM (ISP): 280,3 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 176**(S)-4-[(S)-2-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina**

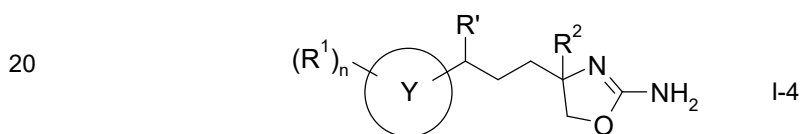


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 94 comenzando a partir de (S)-4-((R)-2-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y 4-metanosulfonil-fenol. Goma incolora. EM (ISP): 313,1 ([M+H]⁺).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto

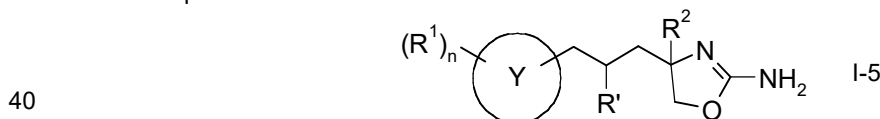
- 5 (4S)-4-(4,4,4-trifluoro-3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-(3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-(3-fenil-pentil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-[3-(4-fluoro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-[3-(4-fluoro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 10 (4S)-4-metil-4-(3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-[3-(4-cloro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (4S)-4-(3-m-tolil-pentil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 15 (S)-4-[(R)-3-(4-fluoro-fenil)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (4S)-4-[3-(3,5-difluoro-fenil)-pentil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 abarcados por la fórmula



en el que

- 25 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C(O)O-alquilo C₁₋₇, S(O)₂-alquilo C₁₋₇, C(O)OCH₂-fenilo, OCH₂-fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para n > 1 pueden ser el mismo o diferente;
- 30 R' es alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno;
- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C₃₋₆ o piridin-2-o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;
- n es 1, 2 o 3;
- o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

2. El compuesto

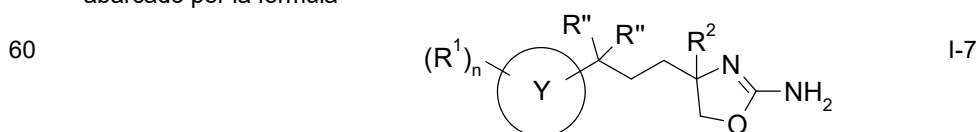


en el que

- 45 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C(O)O-alquilo C₁₋₇, S(O)₂-alquilo C₁₋₇, C(O)OCH₂-fenilo, OCH₂-fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para n > 1 pueden ser el mismo o diferente;
- R' es alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno;
- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- 50 Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C₃₋₆ o piridin-2- o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;
- n es 1, 2 o 3;
- o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

3. Un compuesto

- 55 (S)-4-(3-metil-3-fenil-butil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 (S)-4-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o
 (S)-4-[3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina
 abarcado por la fórmula



en el que

- 65 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C(O)O-alquilo C₁₋₇, S(O)₂-alquilo C₁₋₇, C(O)OCH₂-fenilo, OCH₂-fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es ben-

cilo opcionalmente sustituido por halógeno o es benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para $n > 1$ pueden ser el mismo o diferente;

R^1 es alquilo C_{1-7} , o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

5 Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C_{3-6} o piridin-2- o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;

n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

4. Un compuesto

10 (S)-4-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-{2-[1-(1-fenil-ciclopropil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-{2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-{2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

15 (S)-4-{2-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-{2-[1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

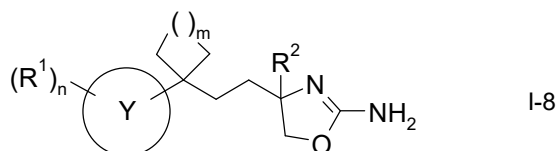
(S)-4-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-{2-[1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

(S)-4-{2-[1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina o

20 (S)-4-{2-[1-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-etil}-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

abarcados por la fórmula



25

en el que

30 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , $C(O)OCH_2$ -fenilo, OCH_2 -fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es feniloxi opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para $n > 1$ pueden ser el mismo o diferente;

35 m es 0, 1, 2 o 3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

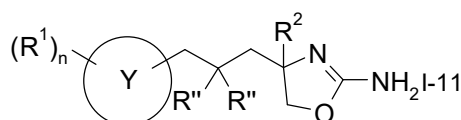
Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C_{3-6} o piridin-2- o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo

n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

40 5. El compuesto

(RS)-4-(2,2-dimetil-3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina abarcado por la fórmula



45

en el que

50 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $S(O)_2$ -alquilo inferior, $C(O)OCH_2$ -fenilo, OCH_2 -fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es feniloxi opcionalmente sustituido por halógeno, o es benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno, en donde los sustituyentes para $n > 1$ pueden ser el mismo o diferente;

R'' es alquilo C_{1-7} o alquilo sustituido por halógeno,

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

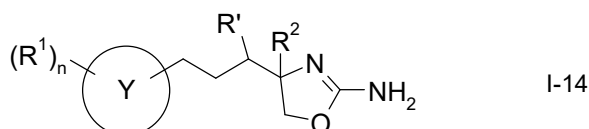
55 Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C_{3-6} o piridin-2- o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;

n es 1, 2 o 3;

6. El compuesto

(4S)-4-(1-metil-3-fenil-propil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina abarcado por la fórmula

60



65

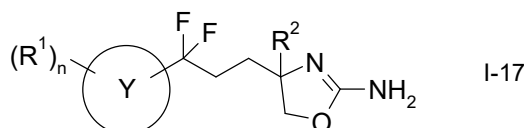
en el que

- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , $C(O)OCH_2$ -fenilo, OCH_2 -fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para $n > 1$ pueden ser el mismo o diferente;
- 10 R^1 es alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno;
- R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C_{3-6} o piridin-2-o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;
- n es 1, 2 o 3;
- o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.

7. El compuesto

(S)-4-[3,3-difluoro-3-(4-fluoro-fenil)-propil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina abarcado por la fórmula

15



20 en el que

- R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , $C(O)OCH_2$ -fenilo, OCH_2 -fenilo, tetrazol-1-ilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno, en el que los sustituyentes para $n > 1$ pueden ser el mismo o diferente;
- 25 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
- Y es fenilo, naftilo, cicloalquilo C_{3-6} o piridin-2-o 3-ilo, pirimidin-2-ilo o quinolin-6 o 7-ilo;
- n es 1, 2 o 3;
- o una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada.