



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 325 865**

(51) Int. Cl.:

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 333/38 (2006.01)

C07D 277/22 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05773290 .1**

(96) Fecha de presentación : **14.07.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1786790**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

(54) Título: **Derivados de oxazol como agentes receptores de histamina H3, preparación y usos terapéuticos.**

(30) Prioridad: **26.07.2004 US 591191 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.09.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.09.2009

(73) Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

(72) Inventor/es: **Beavers, Lisa, Selsam;**
Boulet, Serge, Louis;
Finn, Terry, Patrick;
Gadski, Robert, Alan;
Hornback, William, Joseph;
Jesudason, Cynthia, Darshini;
Pickard, Richard, Todd;
Stevens, Freddie, Craig y
Vaught, Grant, Matthews

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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 oxazol como agentes receptores de histamina H3, preparación y usos terapéuticos.

La presente solicitud de patente reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Nº 60/591.191 presentada el 26 de julio de 2004.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de aril oxazol, y al uso de estos compuestos como composiciones farmacéuticas, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procedimientos de tratamiento empleando dichos compuestos y composiciones, y a intermedios y procedimientos para preparar dichos compuestos.

El receptor de histamina H3 es relativamente específico de neuronas e inhibe la liberación de varias monoaminas, incluyendo la histamina. El receptor de histamina H3 es un auto-receptor y hetero-receptor presináptico localizado tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico. El receptor de histamina H3 regula la liberación de histamina y otros neurotransmisores, tales como serotonina y acetilcolina. Estos son ejemplos de respuestas mediadas por el receptor de histamina H3. Las recientes evidencias sugieren que el receptor H3 muestra actividad constitutiva, intrínseca, *in vitro* así como *in vivo* (es decir, es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Un antagonista o agonista inverso del receptor de histamina H3 por lo tanto se esperaría que aumentara la liberación de neurotransmisores regulados por el receptor H3 en el cerebro. Un agonista del receptor de histamina H3, por el contrario, conduce a una inhibición de la biosíntesis de histamina y una inhibición de la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores tales como serotonina y acetilcolina. Estos hallazgos sugieren que los agonistas, agonistas inversos, y antagonistas del receptor histamina H3 podrían ser mediadores importantes de la actividad neuronal, y las actividades de otras células que pueden expresar este receptor. El agonismo inverso o antagonismo selectivo del receptor de histamina H3 eleva los niveles cerebrales de histamina, y otras monoaminas, e inhibe actividades tales como el consumo de alimentos minimizando al mismo tiempo las consecuencias periféricas no específicas. Por este mecanismo, los agonistas o antagonistas inversos de H3R inducen una vigilia prolongada, una función cognitiva mejorada, una reducción en la ingesta de alimentos y una normalización de los reflejos vestibulares. Por consiguiente, el receptor de histamina H3 es una diana importante para nuevos compuestos terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer, ajustes del estado de ánimo y la atención, deficiencias cognitivas, obesidad, vértigos, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, narcolepsia y mareo por movimiento.

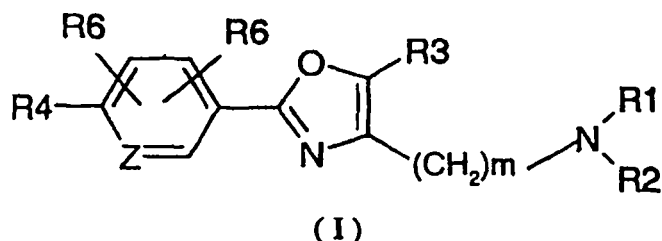
La histamina media su actividad mediante cuatro subtipos de receptores, H1R, H2R, H3R y un receptor recién identificado denominado GPRv53 [(Oda T., y col., J. Biol. Chem. 275 (47): 36781-6 (2000)], y los nombres alternativos para este receptor son PORT3 o H4R. Aunque se han desarrollado ligandos relativamente selectivos para H1R, H2R y H3R, se han desarrollado pocos ligandos específicos que pueden distinguir H3R de H4R. H4R es un receptor ampliamente distribuido encontrado a elevados niveles en leucocitos humanos. La activación o inhibición de este receptor podría provocar efectos secundarios indeseables cuando se aborda el antagonismo del receptor H3R. La identificación del receptor H4R ha cambiado fundamentalmente la biología de la histamina y debe considerarse en el desarrollo de antagonistas del receptor de histamina H3.

Se crearon algunos antagonistas del receptor de histamina H3 que se parecían a la histamina en que tienen un anillo imidazol generalmente sustituido en la posición 4(5) (Ganellin y col., Ars Pharmaceutica, 1995, 36:3, 455-468). Una diversidad de patentes y solicitudes de patente dirigidas a antagonistas y agonistas que tienen dichas estructuras incluyen EP 197840, EP 494010, WO 97/29092, WO 96/38141, y WO96/38142. Estos compuestos que contienen imidazol tienen la desventaja de mala penetración en la barrera hemato-encefálica, interacción con proteínas del citocromo P-450, y toxicidades hepática y ocular. Recientemente, se han descrito otros ligandos de imidazol y no de imidazol del receptor de histamina H3. Los compuestos de la presente invención difieren en la estructura de los compuestos descritos en la técnica.

Sigue existiendo la necesidad de tratamientos mejorados usando agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que actúen como agonistas, agonistas inversos, o antagonistas del receptor de histamina H3 para modular la actividad del receptor H3, y para tratar las enfermedades que podrían beneficiarse de la modulación del receptor H3. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica en base al hallazgo de que una nueva clase de compuestos de aril oxazol tiene una actividad de elevada afinidad, selectiva, y potente en el receptor de histamina H3. La presente invención es distinta en las estructuras particulares y sus actividades.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

m es independientemente cada vez que aparece 1, 2 ó 3,

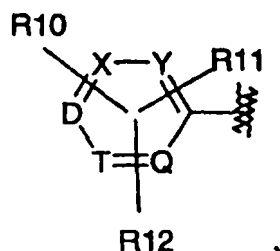
en la que opcionalmente uno o dos de los hidrógenos del $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ así formado puede estar reemplazado independientemente por halógeno, u opcionalmente en un carbono no adyacente al nitrógeno uno de los hidrógenos del $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ así formado puede estar reemplazado independientemente por $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos); Z representa independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados) o nitrógeno, con la condición de que cuando Z es nitrógeno entonces R6 no esté unido a Z;

R1 y R2 son independientemente $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_7)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o

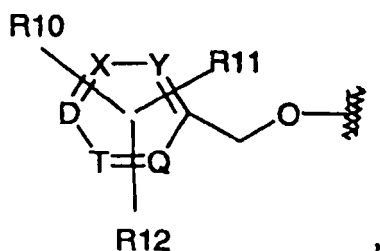
R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, un anillo pirrolidinilo, o un anillo piperidinilo, en la que adicionalmente el anillo azetidínico, pirrolidinilo, o piperidinilo así formado puede estar opcionalmente sustituido de una a tres veces con

R3 es independientemente $-\text{H}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o $-\text{O}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R4 es independientemente $-\text{halógeno}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_7)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{OR}_7$, $-\text{O}-\text{fenil}(\text{R}_{10})$ (R11), $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_7$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{NR}_7\text{CO}_2\text{R}_7$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SR}_7$, $-\text{SO}_2\text{R}_7$, $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{heteroaril}-\text{R}_9$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{heteroaril}-\text{R}_9$, o



en el que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; y con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Y; o



ES 2 325 865 T3

5 en el que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Y;

10 R5 es independientemente- H, -OH, -halógeno, -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -O-alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o -alquil(C₁-C₃)-O-alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R6 es independientemente en cada caso -H, -halógeno, o -CH₃;

15 R7 y R8 son independientemente cada vez que aparece -H, o -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o NR7R8 se combina para formar un anillo de cuatro a siete miembros;

20 R9 es independientemente cada vez que aparece -H; -CN, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

25 R10, R11, y R12 son independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alquil(C₁-C₇)-OH (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OR7, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)NR7R8, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂ R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -NR9C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -heteroaril-R9, o cuando R10 y R11 están adyacentes entre sí pueden combinar junto con los átomos respectivos a los que están unidos para formar un anillo de heterocarbono de cinco miembros o seis miembros que contiene al menos uno pero no más de dos átomos seleccionados entre O, S o N, con la condición de que los heteroátomos no estén adyacentes entre sí, y en la que opcionalmente dicho anillo de heterocarbono de cinco miembros o seis miembros puede contener de uno a tres dobles enlaces.

30 La presente invención proporciona compuestos que muestran una unión selectiva de elevada afinidad para el receptor de histamina H3, y por tanto los compuestos son útiles como antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina H3. En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de histamina H3 pero que tienen poca o ninguna afinidad de unión de GPRv53. Además, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de la obesidad o trastornos cognitivos, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. En otro aspecto más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina H3.

Descripción detallada de la invención

45 Los términos generales usados en la descripción de compuestos, composiciones, y procedimientos descritos en este documento, albergan sus significados habituales. En toda la presente solicitud, los siguientes términos tienen los significados indicados:

50 El término “GPRv53” significa un nuevo receptor de histamina recién identificado como se describe en Oda, y *col.*, *supra*. Nombres alternativos para este receptor son PORT3 o H4R.

El término “H3R” significa el receptor de histamina H3 que inhibe la liberación de varias monoaminas, incluyendo histamina.

El término “H1R” significa el subtipo del receptor de histamina H1.

55 El término “H2R” significa el subtipo del receptor de histamina H2.

60 La expresión “antagonistas de H3R” se define como un compuesto con la capacidad de bloquear la producción de AMPc estimulada por forskolina en respuesta al agonista R-(-) α metilhistamina. La expresión “agonista inverso de H3R” se define como un compuesto con la capacidad de inhibir la actividad constitutiva de H3R. “Antagonistas o agonistas inversos selectivos de H3R” significa un compuesto de la presente invención que tiene una afinidad mayor por el receptor de H3 histamina que por el receptor de histamina GPRv53.

65 En las fórmulas generales del presente documento, los términos químicos generales tienen sus significados habituales. Por ejemplo;

“Alquilo(C₁-C₃)” es de uno a tres átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, y similares, opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, y “alquilo(C₁-C₄)” es de uno a cuatro átomos de carbono tal como metilo, etilo,

propilo, butilo y similares, opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, y “alquilo(C₁-C₇)” es de uno a siete átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y similares, opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, y como se define en este documento “alquilo” incluye formas ramificadas o isoméricas.

- 5 “Cicloalquilo” significa un anillo con tres a siete átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

- “Heteroarilo” significa un anillo aromático monocíclico que contiene cinco átomos, y que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N, O y S (incluyendo SO y SO₂). Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, tiofenilo, y similares.

“Halógeno” o “halo” significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

- 15 La expresión “opcionalmente sustituido” como se usa en este documento significa que los grupos en cuestión están sin sustituir o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- Además, cuando se usan las expresiones “independientemente”, “son independientemente”, y “seleccionados independientemente entre” debe entenderse que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes.

- El término “paciente” incluye seres humanos y animales tales como animales de compañía (perros y gatos y similares) y animales de granja. Los animales de granja son animales criados para la producción de alimentos. Los rumiantes o animales “regurgitantes” tales como vacas, toros, terneras, bueyes, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de ganado. Otros ejemplos de ganado incluyen cerdos y aves (de corral) tales como gallinas, patos, pavos y gansos. Otros ejemplos más de ganado incluyen peces, marisco y crustáceos criados en acuicultura. También se incluyen animales exóticos usados en la producción de alimentos tales como lagartos, búfalos de agua y rarezas (por ejemplo, emú, ñandú o avestruces). El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

- Los términos “tratamiento”, “tratando” y “tratar”, como se usan en este documento, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, el manejo y cuidado de un paciente para el propósito de prevenir, prohibir, refrenar, aliviar, mejorar, ralentizar, detener, retardar, o revertir el progreso o gravedad de una enfermedad, trastorno, o afección patológica, descrita en este documento, incluyendo el alivio o mitigación de los síntomas o complicaciones, o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno, o afección.

- “Composición” significa una composición farmacéutica y pretende abarcar un producto farmacéutico que comprenda el(los) ingrediente(s) activo(s) incluyendo el(los) compuesto(s) de Fórmula I y el(los) ingrediente(s) inerte(s) que componen el vehículo. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- La expresión “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte para la reacción en desarrollo que solubiliza suficientemente los reactivos para producir un medio dentro del cual realizar la reacción deseada.

- La expresión “forma monodosis” significa unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros animales no humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

- Ciertos términos definidos anteriormente pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y cada vez que aparece cada término se define independientemente del otro.

- En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I como se ha descrito anteriormente con detalle. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, ciertos compuestos son particularmente interesantes y preferidos. Las siguientes listas muestran varios grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada una de las listas puede combinarse con otras listas para crear grupos adicionales de realizaciones preferidas.

- En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- m es independientemente cada vez que aparece 1 ó 2, en la que opcionalmente uno o dos de los hidrógenos del -CH₂-, o -CH₂-CH₂- así formado puede estar reemplazado independientemente por halógeno, u opcionalmente en el carbono no adyacente al nitrógeno uno de los hidrógenos del -CH₂-CH₂- así formado puede estar reemplazado independientemente por -OH, -O-alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

ES 2 325 865 T3

Z representa independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados);

5 R1 y R2 son independientemente -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, un anillo pirrolidinilo, o un anillo piperidinilo, en la que adicionalmente el anillo azetidínico, pirrolidinilo, o piperidinilo así formado puede estar opcionalmente sustituido una vez con R5;

R3 es independientemente -H, o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

10 R5 es independientemente -H, -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R6 es independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, o -CH₃;

15 R7 y R8 son independientemente cada vez que aparece -H, o -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o NR7R8 se combina para formar un anillo de cuatro a siete miembros;

R9 es independientemente cada vez que aparece -H, -CN, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

20 R10, R11, y R12 son independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alquil(C₁-C₇)-OH (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CO(O)R7, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)NR7R8, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -NR9C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -heteroaril-R9, o cuando R10 y R11 están adyacentes entre
25 sí pueden combinar junto con los átomos respectivos a los que están unidos para formar un anillo de heterocarbono de cinco miembros o seis miembros que contiene al menos uno pero no más de dos átomos seleccionados entre O, S o N, con la condición de que los heteroátomos no estén adyacentes entre sí, y en la que opcionalmente dicho anillo de heterocarbono de cinco miembros o seis miembros puede contener de uno a tres dobles enlaces.

30 En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

m es independientemente cada vez que aparece 2,

35 en la que opcionalmente uno o dos de los hidrógenos del -CH₂-CH₂- así formado puede estar reemplazado independientemente por halógeno, u opcionalmente en el carbono no adyacente al nitrógeno uno de los hidrógenos del -CH₂-CH₂- así formado puede estar reemplazado independientemente por -OH, -O-alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

40 Z representa independientemente carbono (sustituido con hidrógeno);

R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo, o un anillo piperidinilo, en la que adicionalmente el anillo pirrolidinilo o piperidinilo así formado puede estar opcionalmente sustituido una vez con R5;

45 R3 es independientemente -H, o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R5 es independientemente -H, o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

50 R6 es independientemente cada vez que aparece -H, o -halógeno, con la condición de que al menos uno de R6 sea -H;

R7 y R8 son independientemente cada vez que aparece -H, o -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o NR7R8 se combina para formar un anillo de cuatro a siete miembros;

55 R9 es independientemente cada vez que aparece -H, -CN, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

60 R10, R11, y R12 son independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alquil(C₁-C₇)-OH (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OR7, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)NR7R8, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -NR9C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -heteroaril-R9, con la condición de que no más de uno de R10, R11, y R12 sea -heteroaril-R9.

65

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

ES 2 325 865 T3

m es independientemente cada vez que aparece 2;

Z representa independientemente carbono (sustituido con hidrógeno);

R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo, en la que adicionalmente el anillo pirrolidinilo así formado puede estar opcionalmente sustituido una vez con R5;

R3 es independientemente -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R5 es independientemente -H, o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R6 es independientemente cada vez que aparece -H;

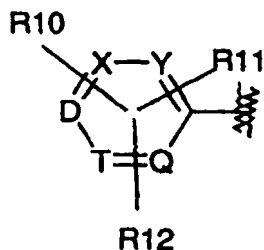
R7 y R8 son independientemente cada vez que aparece -H, o -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R9 es independientemente cada vez que aparece -H, -CN, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

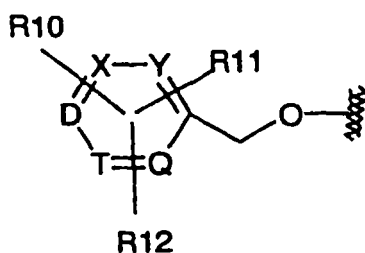
R10, R11, y R12 son independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alquil(C₁-C₇)-OH (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OR7, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)NR7R8, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -SR7, -SO₂R7, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -heteroaril-R9, con la condición de que no más de uno de R10, R11, y R12 sea -heteroaril-R9.

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R4 es independientemente -O-fenil(R10) (R11), -heteroaril-R9, -O-CH₂-heteroaril-R9, o



en el que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; y con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Y; o



ES 2 325 865 T3

5 en el que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Y.

10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: $-(CH_2)_m-$ es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o $-CH_2-CH_2-CH_2-$, en la que uno de los hidrógenos en un carbono no adyacente al nitrógeno puede estar reemplazado por $-OH$ o $-OCH_3$; Z es carbono (sustituido con hidrógeno u opcionalmente sustituido con flúor) o nitrógeno, con la condición de que cuando Z es nitrógeno, entonces R6 no esté unido a Z; R1 y R2 son independientemente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, en la
15 que R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos pueden formar opcionalmente un anillo azetidino, un anillo piperidino, o un anillo pirrolidino, en la que adicionalmente el anillo azetidino, piperidino, o pirrolidino así formado puede estar, independientemente, sustituido opcionalmente una vez con $-F$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-F$, o $-CH_2-O-CH_3$; R3 es hidrógeno o $-CH_3$; R4 es $-Br$, $-OH$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-O$ -fenilo, -2 -piridinilo, -3 -piridinilo, -4 -piridinilo, $-pirimidinilo$, $-OCH_2-R14$, $-piridazinilo$, $-1H$ -indolilo, $-fenilo$, -2 -tiofenilo, o $-benzo[1,3]$ dioxolilo, en la
20 que adicionalmente el -2 -piridinilo, -3 -piridinilo, -4 -piridinilo, $-pirimidinilo$, $-piridazinilo$, $-1H$ -indolilo, $-fenilo$, o -2 -tiofenilo, puede estar opcionalmente sustituido de una a dos veces con R7 con la condición de que R7 no esté directamente unido al nitrógeno de -2 -piridinilo, -3 -piridinilo, -4 -piridinilo, $-pirimidinilo$, $-piridazinilo$, $-1H$ -indolilo, o el azufre de -2 -tiofenilo; R6 es hidrógeno o $-F$; R7 es $-S(O)_2-R9$, $-N-S(O)_2-CH_3$, $-S(O)CH_3$, 2 -metil- $[1,3,4]$ oxadiazolilo, $-CN$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-F$, $-CH_3$, $-CH_2-OH$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(O)-CH_3$, $-C(O)$ -pirrolidinilo, o $-C(O)NH_2$; R14
25 es -2 -piridinilo, -3 -piridinilo, -4 -piridinilo, $-fenilo$, $-tiazolilo$, 4 -metanosulfonil-fenilo, -5 -tiofenil- 2 -carbonitrilo, -2 -metiltiazol- 4 -ilo, -2 -metoxi-piridin- 5 -ilo, 2 -metil-piridin- 6 -ilo; y R9 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-F$, o $-N(CH_3)_2$.

30 En otra realización preferida R4 es $-Br$, $-OH$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-O$ -fenilo, -2 -piridinilo, -3 -piridinilo, -4 -piridinilo, $-pirimidinilo$, -2 -oximetilpiridinilo, -3 -oximetilpiridinilo, -4 -oximetilpiridinilo, $-oximetilbenceno$, -4 -oximetil- 2 -metiltiazolilo, -4 -oximetiltiazolilo, $-benciloxi-4$ -metanosulfonilo, -5 -oximetil-tiofeno- 2 -carbonitrilo, -5 -oximetil- 2 -metoxi-piridilo, -2 -oximetil- 6 -metil-piridinilo, $-piridazinilo$, $-1H$ -indolilo, $-fenilo$, -2 -tiofenilo, o $-benzo[1,3]$ dioxolilo, en la que adicionalmente el -2 -piridinilo, -3 -piridinilo, -4 -piridinilo, $-pirimidinilo$, $-piridazinilo$, $-1H$ -indolilo, $-fenilo$, -2 -tiofenilo, puede estar opcionalmente sustituido de una a dos veces con R7 con la condición de que R7
35 no esté directamente unido al nitrógeno de -2 -piridinilo, -3 -piridinilo, -4 -piridinilo, $-pirimidinilo$, $-piridazinilo$, $-1H$ -indolilo, o el azufre de -2 -tiofenilo.

40 En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que Z es nitrógeno y R6 no está unido a Z. Otras realizaciones preferidas de la invención incluyen;

1. en la que m es 1,
2. en la que m es 2,
- 45 3. en la que m es 3,
4. en la que R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidino, y en la que el anillo azetidino así formado puede estar opcionalmente sustituido una vez con R5,
- 50 5. en la que R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidino, y en la que el anillo pirrolidino así formado puede estar opcionalmente sustituido una vez con R5,
6. en la que R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino, y en la que adicionalmente el anillo piperidino así formado puede estar opcionalmente sustituido una vez con R5,
- 55 7. en la que R5 es H,
8. en la que R5 es $-alquilo(C_1-C_4)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos),
- 60 9. en la que R5 es $-CH_3$,
10. en la que R5 es halógeno,
11. en la que R3 es $-alquilo(C_1-C_4)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos),
- 65 12. en la que R3 es $-CH_3$,
13. en la que R3 es halógeno,

14. en la que Z es carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados),

15. en la que Z es nitrógeno,

16. en la que R6 es halógeno,

17. en la que R6 es hidrógeno,

18. en la que R6 es -CH₃,

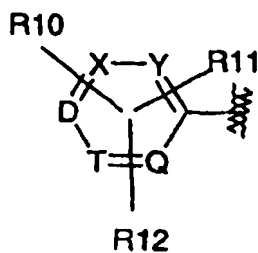
19. en la que R4 es -halógeno, -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CN, -C(O)R7, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)NR7R8, -OR7, -NO₂, -NR7R8, -NR7SO₂R7, -NR7C(O)R7, -NR7CO₂R7, -NR7C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, o -O(CH₂)_mNR7R8,

20. en la que R4 es -O-fenil(R10) (R11),

21. en la que R4 es -heteroaril-R9,

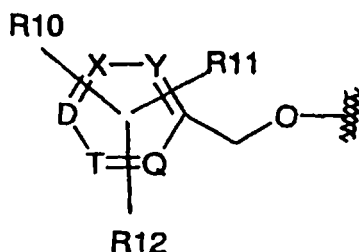
22. en la que R4 es -O-CH₂-heteroaril-R9,

23. en la que R4 es



en el que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados), o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; y con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a Y;

24. en la que R4 es



en el que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados), o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a Y;

ES 2 325 865 T3

25. en la que Q, T, D, X, e Y son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados),

26. en la que X es carbono y R10 está unido a X,

27. en la que D es carbono y R10 está unido a D,

28. en la que T es carbono y R10 está unido a T,

29. en la que D es carbono y R10 está unido a D y R10 se selecciona entre el grupo constituido por -NR9SO₂R7, -SO₂R7, -SO₂NR7R8, y -S(O)R7,

30. en la que uno de Q, T, D, X, o Y es nitrógeno,

31. en la que Q es nitrógeno,

32. en la que T es nitrógeno,

33. en la que D es nitrógeno,

34. en la que X es nitrógeno,

35. en la que Y es nitrógeno,

36. en la que dos de Q, T, D, X, o Y son nitrógeno,

37. en la que D y Q son nitrógeno,

38. en la que T y X son nitrógeno,

39. en la que D e Y son nitrógeno,

40. en la que D y Q son nitrógeno,

41. en la que Q e Y son nitrógeno,

42. en la que R10 se selecciona entre el grupo constituido por -halógeno, -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alquil(C₁-C₇)-OH (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CN, -C(O)-cicloalquilo(C₃-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OR7, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)NR7R8, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -NR9C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂CF₃, -SO₂NR7R8, y -S(O)R7,

43. en la que R10 es -heteroaril-R9,

44. en la que cuando R10 y R11 están adyacentes entre sí pueden combinar junto con los átomos respectivos a los que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de cinco miembros o seis miembros que contiene al menos uno pero no más de dos átomos seleccionados entre O, S y N.

En otra realización de acuerdo con la invención se proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

m es 1, 2 ó 3, en la que uno o dos de los hidrógenos del -CH₂-, -CH₂-CH₂-, o -CH₂-CH₂-CH₂- así formado puede estar reemplazado por halógeno, o -OH, o -alquilo(C₁-C₃);

Z representa independientemente carbono o nitrógeno, con la condición de que cuando Z es nitrógeno entonces R6 no esté unido a Z;

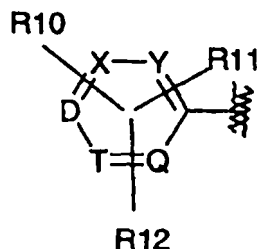
R1 y R2 son independientemente -alquilo(C₁-C₇),

en la que R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos pueden formar opcionalmente un anillo azetidínico, un anillo pirrolidinilo, o un anillo piperidinilo, con la condición de que la combinación de R1 y R2 represente una cantidad suficiente de átomos de carbono para formar el anillo azetidínico, pirrolidinilo, o piperidinilo, en la que adicionalmente el anillo azetidínico, pirrolidinilo, o piperidinilo así formado puede estar opcionalmente de una a tres veces con R5;

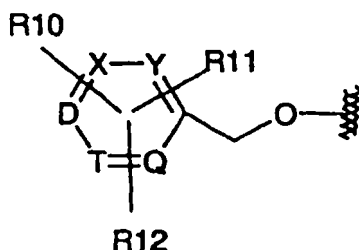
R3 es independientemente -H, -halógeno, -CF₃, -alquilo(C₁-C₄), o -O-alquilo(C₁-C₃);

ES 2 325 865 T3

R4 es independientemente -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇), -CN, -C(O)R7, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)NR7R8, -OCF₃, -OR7, -NO₂, -NR7R8, -NR7SO₂R7, -NR7C(O)R7, -NR7CO₂R7, -NR7C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂CF₃, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -O(CH₂)_mNR7R8, -heteroaril-R9,



en el que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independientemente carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; y con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a Y; o



en el que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independientemente carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10 o R11 o R12 no estén unidos a Y;

R5 es independientemente -H, -OH, -halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₃), o -alquil(C₁-C₃)-O-alquilo(C₁-C₃);

R6 es independientemente cada vez que aparece -halógeno o -CH₃;

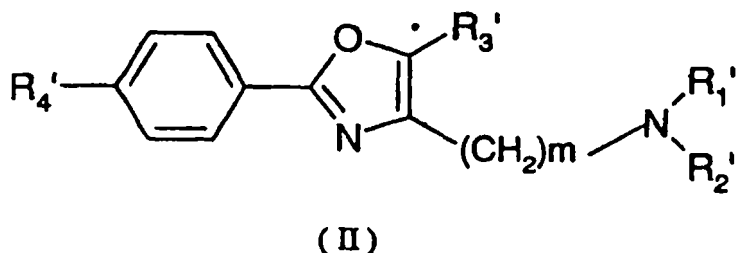
R7 y R8 son independientemente cada vez que aparece -H, o -alquilo(C₁-C₇), en la que R7 y R8 pueden combinar con el átomo al que están unidos para formar un anillo de tres a siete miembros, con la condición de que R7 y R8 estén unidos al mismo átomo;

R9 es independientemente cada vez que aparece -H, -CN, o -alquilo(C₁-C₃);

R10, R11, y R12 son independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇), -alquil(C₁-C₇)-OH, -CF₃, -CN, -C(O)R14, -CO(O)R7, -CO(O)Li, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)NR7R8, -OCF₃, -OR7, -NR7R8, -NH₂SO₂R7, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -NR9C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂CF₃, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -CH₂SO₂R14, -heteroaril-R9, -piridilo, o -pirimidilo, en la que R10 y R11 pueden combinar junto con los átomos respectivos a los que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de cinco miembros o seis miembros que contiene al menos uno pero no más de dos átomos seleccionados entre O, S o N;

R14 es -H, -alquilo(C₁-C₇), o -fenilo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

m es 1 ó 2,

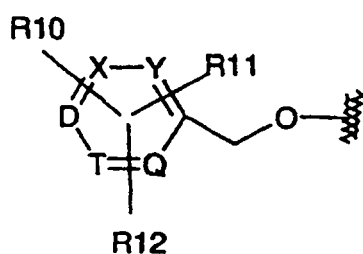
en la que uno o dos de los hidrógenos del -CH₂- o -CH₂-CH₂- así formados pueden estar reemplazados por halógeno;

R₁' y R₂' son independientemente -alquilo(C₁-C₇),

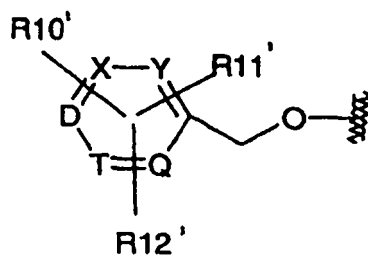
en la que R₁' y R₂' y el nitrógeno al que están unidos pueden formar opcionalmente un anillo azetidínico, un anillo pirrolidinilo, o un anillo piperidinilo, con la condición de que la combinación de R₁' y R₂' represente una cantidad suficiente de átomos de carbono para formar el anillo azetidínico, pirrolidinilo, o piperidinilo, en la que adicionalmente el anillo azetidínico, pirrolidinilo, o piperidinilo así formado puede estar opcionalmente sustituido de una a tres veces con R₅';

R₃' es independientemente -H, o -alquilo(C₁-C₄);

R₄' es independientemente -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇), -CN, -C(O)R₇', -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)NR₇'R₈', -OCF₃, -OR₇', -NO₂, -NR₇'R₈', -NR₇'SO₂R₇', -NR₇'C(O)R₇', -NR₇'CO₂R₇', -NR₇'C(O)NR₇'R₈', -SR₇', -SO₂R₇', -SO₂CF₃, -SO₂NR₇'R₈', -S(O)R₇', -O(CH₂)_mNR₇'R₈', -heteroaril-R₉';



en la que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q', T', D', X', e Y' representan independientemente carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q', T', D', X', e Y' sean nitrógeno; y con la condición, sin embargo, de que cuando D' es nitrógeno, entonces R₁₀' o R₁₁' o R₁₂' no estén unidos a D', y con la condición de que cuando X' es nitrógeno, entonces R₁₀' o R₁₁' o R₁₂' no estén unidos a X', y con la condición de que cuando T' es nitrógeno, entonces R₁₀' o R₁₁' o R₁₂' no estén unidos a T', y con la condición de que cuando Q' es nitrógeno, entonces R₁₀' o R₁₁' o R₁₂' no estén unidos a Q', y con la condición de que cuando Y' es nitrógeno, entonces R₁₀' o R₁₁' o R₁₂' no estén unidos a Y'; o



en la que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q', T', D', X', e Y' representan independientemente carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q', T', D', X', e Y' sean nitrógeno; con

la condición, sin embargo, de que cuando D' es nitrógeno, entonces R10' o R11' o R12' no estén unidos a D', y con la condición de que cuando X' es nitrógeno, entonces R10' o R11' o R12' no estén unidos a X', y con la condición de que cuando T' es nitrógeno, entonces R10' o R11' o R12' no estén unidos a T', y con la condición de que cuando Q' es nitrógeno, entonces R10' o R11' o R12' no estén unidos a Q', y con la condición de que cuando Y' es nitrógeno, entonces R10' o R11' o R12' no estén unidos a Y';

R5' es independientemente -H, -OH, -halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₃), o -alquil(C₁-C₃)-O-alquilo(C₁-C₃),

R7' y R8' son independientemente cada vez que aparece -H, o -alquilo(C₁-C₇),

en la que R7' y R8' pueden combinar con el átomo al que están unidos para formar un anillo de tres a siete miembros, con la condición de que R7' y R8' estén unidos al mismo átomo;

R9' es independientemente cada vez que aparece -H, -CN, o -alquilo(C₁-C₃);

R10', R11', y R12' son independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇), -alquil(C₁-C₇)-OH, -CF₃, -CN, -C(O)R14', -CO(O)R7', -CO(O)Li, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇), -C(O)NR7'R8', -OCF₃, -OR7', -NR7'R8', -NH₂SO₂R7', -NR9'SO₂R7', -NR9'C(O)R7', -NR9'CO₂R7', -NR9'C(O)NR7'R8', -SR7', -SO₂R7', -SO₂CF₃, -SO₂NR7'R8', -S(O)R7', -CH₂SO₂R14', -heteroaril-R9', -piridinilo, -pirimidinilo, en la que R10' y R11' pueden combinar junto con los átomos respectivos a los que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de cinco miembros o seis miembros que contiene al menos uno pero no más de dos átomos seleccionados entre O, S o N;

R14' es -H, -alquilo(C₁-C₇), o -fenilo.

Debido a su interacción con el receptor de histamina H3, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de un amplio intervalo de afecciones y trastornos en los que es beneficiosa una interacción con el receptor de histamina H3. Por tanto, los compuestos pueden encontrar uso por ejemplo para prevenir, tratar y/o aliviar enfermedades o afecciones del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, el sistema gastrointestinal y el sistema endocrino, reduciendo y/o eliminando al mismo tiempo uno o más de los efectos secundarios indeseados asociados con los tratamientos actuales. Dichas enfermedades o afecciones incluyen las sensibles a la modulación de los receptores de histamina H3, tales como trastornos del sistema nervioso que incluyen, aunque sin limitación, obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de atención, procesos de la memoria, demencia y trastornos de la cognición tales como la enfermedad de Alzheimer y trastornos de hiperactividad por déficit de atención; trastorno bipolar, potenciación cognitiva, déficit cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficit de memoria, déficit del aprendizaje, demencia, alteración cognitiva leve, migraña, alteración del estado de ánimo y la atención, mareo por movimiento, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, y ataques o convulsiones; trastornos del sueño tales como narcolepsia; disfunción vestibular tal como la enfermedad de Meniere, migraña, mareo por movimiento, dolor, abuso de fármacos, depresión, epilepsia, desacomodación horaria, vigilia, síndrome de Tourette, vértigo, y similares, así como trastornos cardiovasculares tales como infarto de miocardio agudo; cáncer tal como carcinoma cutáneo, carcinoma tiroideo medular y melanoma; trastornos respiratorios tales como asma; trastornos gastrointestinales, inflamación, y choque séptico, diabetes, diabetes tipo II, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome del ovario poliquístico, Síndrome X, y similares.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o Fórmula II y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas de Fórmula I o Fórmula II pueden proporcionar un procedimiento para aumentar selectivamente los niveles de histamina en células, o aumentar la liberación de histamina por las células, poniendo en contacto las células con un antagonista o agonista inverso del receptor de histamina H3, siendo el antagonista o agonista inverso un compuesto de Fórmula I o Fórmula II. Por tanto, los procedimientos de esta invención abarcan una administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

La presente invención proporciona adicionalmente un antagonista o agonista inverso de Fórmula I o Fórmula II que se caracteriza porque tiene poca o ninguna afinidad de unión por el receptor de histamina GPRv53.

Por tanto, una preparación farmacéutica de Fórmula I o Fórmula II puede ser útil en el tratamiento o prevención de la obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de atención, procesos de la memoria, demencia y trastornos de la cognición tales como enfermedad de Alzheimer y trastornos de hiperactividad por déficit de atención; trastorno bipolar, potenciación cognitiva, déficit cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficit de memoria, déficit del aprendizaje, demencia, alteración cognitiva leve, migraña, alteración del estado de ánimo y la atención, mareo por movimiento, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, y ataques o convulsiones; trastornos del sueño tales como narcolepsia; disfunción vestibular tal como enfermedad de Meniere, migraña, mareo por movimiento, dolor, abuso de fármacos, depresión, epilepsia, desacomodación horaria, vigilia, síndrome de Tourette, vértigo, y similares, que comprende administrar a sujeto que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II. Además, una

preparación farmacéutica de Fórmula I o Fórmula II puede ser útil en el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad en el que la modulación de la actividad del receptor de histamina H3 tiene un efecto beneficioso o en el tratamiento o prevención de trastornos de la alimentación que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II. En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas, y procedimientos útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso y otros trastornos asociados con el receptor de histamina H3.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o II; o a sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable; para su uso para inhibir el receptor de histamina H3, para su uso para inhibir una respuesta celular mediada por el receptor de histamina H3 en un mamífero; para su uso para aumentar la liberación de neurotransmisores regulados por el receptor H3 en un mamífero; para su uso para tratar una enfermedad que surge de una actividad excesiva del receptor de histamina H3; y para su uso para tratar trastornos del sistema nervioso en un mamífero incluyendo, aunque sin limitación, obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de atención, procesos de la memoria, demencia y trastornos de la cognición tales como enfermedad de Alzheimer y trastornos de hiperactividad por déficit de atención; trastorno bipolar, potenciación cognitiva, déficit cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficit de memoria, déficit del aprendizaje, demencia, alteración cognitiva leve, migraña, alteración del estado de ánimo y la atención, mareo por movimiento, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, y ataques o convulsiones; trastornos del sueño tales como narcolepsia; disfunción vestibular tal como enfermedad de Meniere, migraña, mareo por movimiento, dolor, abuso de fármacos, depresión, epilepsia, desacomodación horaria, vigilia, síndrome de Tourette, y vértigo. Por tanto, los usos y procedimientos de esta invención abarcan una administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de Fórmula I o II.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable; para la fabricación de un medicamento para inhibir el receptor de histamina H3; para la fabricación de un medicamento para inhibir una respuesta celular mediada por el receptor de histamina H3 en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para aumentar la liberación de neurotransmisores regulados por el receptor H3 en el cerebro de un mamífero; para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad que surge de una actividad excesiva del receptor de histamina H3; para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos cognitivos en un mamífero; y para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos del sistema nervioso en un mamífero incluyendo, aunque sin limitación, obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de atención, procesos de la memoria, demencia y trastornos de la cognición tales como enfermedad de Alzheimer y trastornos de hiperactividad por déficit de atención; trastorno bipolar, potenciación cognitiva, déficit cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficit de memoria, déficit del aprendizaje, demencia, alteración cognitiva leve, migraña, alteración del estado de ánimo y la atención, mareo por movimiento, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, y ataques o convulsiones; trastornos del sueño tales como narcolepsia; disfunción vestibular tal como enfermedad de Meniere, migraña, mareo por movimiento, dolor, abuso de fármacos, depresión, epilepsia, desacomodación horaria, vigilia, síndrome de Tourette, y vértigo.

La presente invención proporciona adicionalmente; un procedimiento para tratar afecciones resultantes de una actividad excesiva del receptor de histamina H3 en un mamífero; un procedimiento para inhibir la actividad del receptor de histamina H3 en un mamífero; un procedimiento para inhibir una respuesta celular mediada por el receptor de histamina H3 en un mamífero; un procedimiento para aumentar la liberación de neurotransmisores regulados por el receptor H3 en el cerebro de un mamífero; un procedimiento para tratar trastornos cognitivos en un mamífero; un procedimiento para tratar trastornos del sistema nervioso en un mamífero incluyendo, aunque sin limitación, obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de atención y déficit de atención, procesos de la memoria, ausencia, demencia, enfermedad de Alzheimer, trastornos de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, y ataques o convulsiones; que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad inhibidora del receptor de histamina H3 de un compuesto de Fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.




La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para tratar afecciones resultantes de una actividad excesiva del receptor de histamina H3 en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad inhibidora del receptor de histamina H3 de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, una composición farmacéutica de Fórmula I o II puede ser útil en el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad en que la modulación de la actividad del receptor de histamina H3 tiene un efecto beneficioso. La presente invención proporciona adicionalmente un antagonista o agonista inverso de Fórmula I o II que se caracteriza porque tiene mayor afinidad por el receptor de histamina H3 en comparación con la afinidad por los receptores de histamina H1R, H2R, o H4R. Además las realizaciones de la presente invención incluyen la síntesis de los ejemplos nombrados en este documento por procedimientos incluidos en este documento, y suplementados por procedimientos conocidos en la técnica, para crear ligandos con topografía de emisión de positrones (PET) que se unan al receptor de histamina H3s y sean útiles para la formación de imágenes por PET.

La invención incluye tautómeros, enantiómeros y también otros estereoisómeros de los compuestos. Por tanto, como saben los especialistas en la técnica, pueden existir ciertos arilos en formas tautoméricas. Dichas variaciones se contemplan dentro del alcance de la invención. Se entenderá que, como se usa en este documento, se pretende que referencias a los compuestos de Fórmula I o Fórmula II también incluyan las sales farmacéuticas, sus enantiómeros y mezclas racémicas de los mismos.

Como se usa en este documento, el término “estereoisómero” se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambia-
bles. Las estructuras tridimensionales se llaman configuraciones. Como se usa en este documento, el término “enan-
tiómero” se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles de la otra. El
término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. Como se usa en
este documento, el término “diastereómeros” se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos dias-
tereómeros que tienen diferentes configuración en solamente un centro quiral se mencionan en este documento como
“epímeros”. Las expresiones “racemato”, “mezcla racémica” o “modificación racémica” se refieren a una mezcla de
partes iguales de enantiómeros.

Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se pretende que cualquier enantiómero, como
enantiómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de los mismos se incluyan dentro del
alcance de la invención. Además, cuando está presente un doble enlace o un sistema de anillos completa o parcialmen-
te saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida en la molécula, pueden formarse
diastereómeros. Se pretende que cualquier diastereómero, como diastereómeros separados, puros o parcialmente puri-
ficados o mezclas de los mismos se incluyan dentro del alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos de
la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica,
que los compuestos sean capaces de formar, se incluya dentro del alcance de la presente invención. Por tanto, como
saben los especialistas en la técnica, pueden existir ciertos arilos en formas tautoméricas. La invención también incluye
tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de Fórmula I o Fórmula II. Dichas variaciones
se contemplan dentro del ámbito de la invención.

Las expresiones “R” y “S” se usan en este documento como se usan habitualmente en química orgánica para
indicar la configuración específica de un centro quiral. El término “R” (rectus) se refiere a la configuración de un
centro quiral con una relación en dirección de las agujas del reloj de las prioridades de grupo (más elevada a segunda
más baja) cuando se ve a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja. El término “S” (sinister) se refiere
a la configuración de un centro quiral con una relación en dirección contraria a las agujas del reloj de las prioridades
de grupo (más elevada a segunda más baja) cuando se ve a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja.
La prioridad de grupos se basa en su número atómico (en orden de número atómico decreciente). Una lista parcial de
prioridades y un análisis de la estereoquímica están contenidos en “Nomenclature of Organic Compounds: Principles
and Practice”, (J.H. Fletcher, y col., eds., 1974) en las páginas 103-120.

La denominación “” se refiere a un enlace que sobre sale hacia fuera por delante del plano de la página.
La denominación “” se refiere a un enlace que sobresale hacia fuera por detrás del plano de la página. La
denominación “” se refiere a un enlace en el que la estereoquímica no está definida.

Los compuestos de Fórmula I o Fórmula II, cuando existen en forma de una mezcla diastereomérica, pueden
separarse en pares diastereoméricos de enantiómeros por, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente
adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros obtenido de
este modo puede separarse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo por el uso de un
ácido ópticamente activo como agente de resolución. Como alternativa, puede obtenerse cualquier enantiómero de un
compuesto de Fórmula I o Fórmula II por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o
reactivos de configuración conocida o a través de síntesis enantioselectiva.

La expresión “enriquecimiento enantiomérico” como se usa en este documento se refiere al aumento en la canti-
dad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente para expresar el enriquecimiento
enantiomérico conseguido es el concepto de exceso enantiomérico, o “ee”, que se halla usando la siguiente ecuación:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Por tanto, si la pro-
porción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se consigue un
enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 70:30, el ee con respecto al primer
enantiómero es del 40%. Sin embargo, si la proporción final es de 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es
del 80%. Se prefiere un ee de más del 90%, es más preferido un ee de más del 95% y es especialmente más preferido un
ee de más del 99%. El enriquecimiento enantiomérico lo determinan fácilmente los especialistas en la técnica usando
técnicas y procedimientos convencionales, tales como cromatografía de gases o líquida de elevada resolución con una

columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para realizar la separación del par enantiomérico pertenece al conocimiento de los especialistas en la técnica. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de compuestos de Fórmula I o Fórmula II pueden prepararlos los especialistas en la técnica utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los descritos por J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel y S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), y la Solicitud de Patente Europea N° EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

En general, el término "farmacéutico" cuando se usa como un adjetivo significa sustancialmente no tóxico para organismos vivos. Por ejemplo, la expresión "sal farmacéutica" como se usa en este documento, se refiere a sales de los compuestos de Fórmula I o Fórmula II que son sustancialmente no tóxicas para organismos vivos. Véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. La presente invención también abarca sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquiladas. También se pretenden como sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable cualquier hidrato que los presentes compuestos sean capaces de formar. Además, las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales básicas de aminoácidos tales como lisina, arginina y ornitina. Las sales farmacéuticas típicas incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de Fórmula I o Fórmula II con un ácido o base inorgánica u orgánica. Dichas sales se conocen como sales de adición de ácidos o de adición de bases respectivamente. Estas sales farmacéuticas frecuentemente tienen características de solubilidad potenciadas en comparación con el compuesto del que derivan, y por tanto a menudo son más susceptibles a su formulación como líquidos o emulsiones.

La expresión "sal de adición de ácidos" se refiere a una sal de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II preparada por la reacción de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II con un ácido mineral u orgánico. Para una ejemplificación de sales de adición de ácidos farmacéuticas véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Como los compuestos de esta invención pueden ser de naturaleza básica, por consiguiente reaccionan con cualquiera de varios ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácidos farmacéuticas.

Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis de compuestos. Como alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado, y aislarse la sal evaporando el disolvente o separando de otro modo la sal y el disolvente.

Los ácidos habitualmente empleados para formar sales de adición de ácidos son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Las sales de adición de ácidos farmacéuticas preferidas son las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y ácido sulfúrico, y las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico, ácido tartárico, y ácido metanosulfónico. Ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables por tanto son las sales sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butina-1,4-dioato, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares.

Los especialistas en la técnica apreciarían que algunos compuestos de Fórmula I o Fórmula II pueden ser de naturaleza ácida y por consiguiente reaccionan con cualquiera de varias bases inorgánicas y orgánicas para formar sales de adición de bases farmacéuticas. La expresión "sal de adición de bases" se refiere a una sal de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II preparada por la reacción de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II con una base mineral u orgánica. Para una ejemplificación de sales de adición de bases farmacéuticas véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Las bases habitualmente empleadas para formar sales de adición de bases farmacéuticas son bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amonio o metales alcalino o alcalino-térreos, y similares. Dichas bases útiles para preparar las sales de esta invención por tanto incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, y similares. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticas son las sales amonio, litio, potasio, sodio, calcio, magnesio, metilamino, dietilamino, etilendiamino, ciclohexilamino, y etanolamino, y similares de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II. Las formas salinas de potasio y sodio son particularmente preferidas. La presente invención también contempla sales de adición de bases farmacéuticas de compuestos de Fórmula I o Fórmula II.

Las sales farmacéuticas de la invención se forman típicamente haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I o Fórmula II con una cantidad equimolar o en exceso de ácido o base. Los reactivos generalmente se combinan en un disolvente mutuo tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benceno, y similares para sales de adición de ácidos, o agua, un alcohol o un disolvente clorado tal como diclorometano para sales de adición de bases. Las sales normalmente precipitan en solución en aproximadamente una hora a aproximadamente diez días y pueden aislarse por filtración u otros procedimientos convencionales.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso moléculas convencionales usando procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica. Dichos solvatos también se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

La invención también abarca profármacos de los presentes compuestos, que al administrarse experimentan conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los presentes compuestos, que se pueden convertir fácilmente *in vivo* en un compuesto de la presente invención. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados, por ejemplo en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Además, pueden ser aplicables como agentes de diagnóstico para identificar pacientes que tienen un defecto en el receptor de histamina H3. Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general I así como cualquier diastereómero o enantiómero o forma tautomérica del mismo incluyendo mezclas de éstos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos o enfermedades, en las que es beneficiosa una acción antagonista del receptor de histamina H3.

La invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de trastornos o enfermedades, en las que es beneficiosa una acción antagonista del receptor de histamina H3, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. En otra realización de la invención los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquier afección y enfermedad mediada por el receptor de histamina H3. En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno de la regulación de apetito o del gasto de energía. En una realización adicional de la invención, el tratamiento de un paciente con los presentes compuestos se combina con dieta y/o ejercicio. En otra realización, los compuestos intermedios son útiles para preparar compuestos finales de la invención, o pueden tener en sí mismos actividad antagonista o agonista inversa de H3.

Los compuestos de Fórmula I o Fórmula II pueden prepararlos los especialistas en la técnica siguiendo una diversidad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas expuestos a continuación. El orden particular de las etapas necesario para producir los compuestos de Fórmula I o Fórmula II depende del compuesto particular que se está sintetizando, el compuesto de partida, y el impedimento relativo de los restos sustituidos. Los reactivos o materiales de partida están fácilmente disponibles para los especialistas en la técnica, y en la medida en que no estén disponibles en el mercado, los sintetizan fácilmente los especialistas en la técnica siguiendo procedimientos convencionales habitualmente empleados en la técnica, junto con los diversos procedimientos y esquemas expuestos a continuación.

Los siguientes Esquemas, Procedimientos, Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para dilucidar mejor la práctica de la presente invención y no debe interpretarse de ningún modo como limitante del alcance de la misma. Los especialistas en la técnica reconocerán que pueden hacerse diversas modificaciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los especialistas en la técnica a la que pertenece esta invención.

Las expresiones y abreviaturas usadas en este documento tienen sus significados normales salvo que se indique lo contrario. Por ejemplo, como se usa en este documento, los siguientes términos tienen los significados indicados:

"Boc" o "BOC" se refiere a t-butil carbonilo. "HOBt" es 1-hidrobenzotriazol. "HATU" es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-N'-tetrametiluronio. "DCC" es dicitlohexilcarbodiimida. "EDC" es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. "Red-Al®" es una solución al 65% en peso de hidruro sódico de bis(2-metoxietoxi)aluminio. "DMAP" es 4-dimetilaminopiridina. "DIPEA" es diisopropiletilamina. "DIBAL-H" es hidruro de diisobutilaluminio. "NBS" es N-bromosuccinimida. "DMEA" es dimetiletilamina. "THF" es tetrahidrofurano. "DMF" es dimetilformamida. "EtOAc" es acetato de etilo. "EtOH" es alcohol etílico o etanol. "MeOH" es alcohol metílico o metanol. "DMSO" es dimetilsulfóxido. "TBAF" es fluoruro de tetrabutylamonio. "DME" es dimetil éter de etilenglicol.

"PS-Trisamina" es tris-(2-aminoetil)aminopoliestireno. "PS-Carbodiimida" o "PS-CDI" es N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilpoliestireno. "PS-DIEA" es N,N-(diisopropil)aminometilpoliestireno (agente antiestático inorgánico al 1%). "PS-DMAP" es N-(metilpoliestireno)-4-(metilamino)piridina.

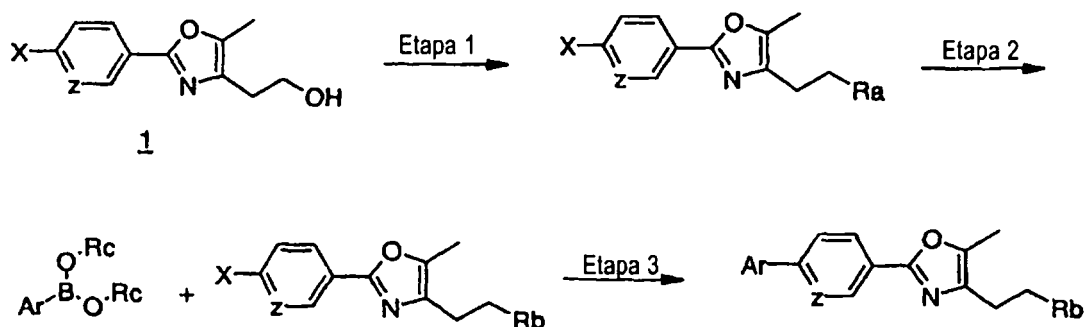
"Rpm" se refiere a revoluciones por minuto; "W" se refiere a vatios; "mmHg" se refiere a milímetros de mercurio; "CAS" o "N° CAS" se refiere al número del Chemical Abstract Service (Registro de Resúmenes Químicos); "SCX" se refiere a intercambio catiónico fuerte; "equiv." se refiere a equivalentes; "N" se refiere a normal o normalidad, "M" se refiere a molar o molaridad, "mol" se refiere a moles; "mmol" se refiere a millimoles; "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada; "min." se refiere a minutos; "h" se refiere a horas; "°C" se refiere a grados Celsius; "CCF" se refiere a cromatografía de capa fina; "R_f" se refiere a factor de retención, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de elevada resolución; "R_t" se refiere a tiempo de retención; "EM" se refiere a espectrometría de masas. Masa Observada indica (M+1) a menos que se indique otra cosa. "m/e" se refiere a proporción masa a carga. "EM(DC)" se refiere a espectrometría de masas por deserción de campo, "EM(NI)" se refiere a

espectrometría de masas por nebulización iónica, “EM(AIF)” se refiere a espectrometría de masas por análisis de inyección de flujo, “EM(BAR)” se refiere a espectrometría de masas por bombardeo con átomos rápidos, “EM (IE)” se refiere a espectrometría de masas por impacto de electrones, “EM(EN)” se refiere a espectrometría de masas por electronebulización; “UV” se refiere a espectrometría por ultravioleta; “¹H RMN” se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones. “δ” se refiere a parte por millón campo debajo de tetrametilsilano. “s”, “d”, “t”, “c”, “dd”, y, “m” se refieren a singlete, doblete, triplete, cuádruplete, doblete de dobletes, y multiplete, respectivamente. Además, “IR” se refiere a espectrometría de infrarrojos, y los máximos de absorción enumerados para los espectros IR son solamente los de interés y no todos los máximos observados. “TA” se refiere a temperatura ambiente.

Esquemas generales

Los compuestos de la presente invención se han formado como se describe específicamente en los ejemplos. Además, muchos compuestos se preparan usando los esquemas generales descritos a continuación. A menos que se indique otra cosa, todas las variables se definen como en el sumario de la invención y como se definen por lo demás en este documento. También pueden ser eficaces y conocidos procedimientos alternativos de síntesis para los especialistas en la técnica

Esquema A

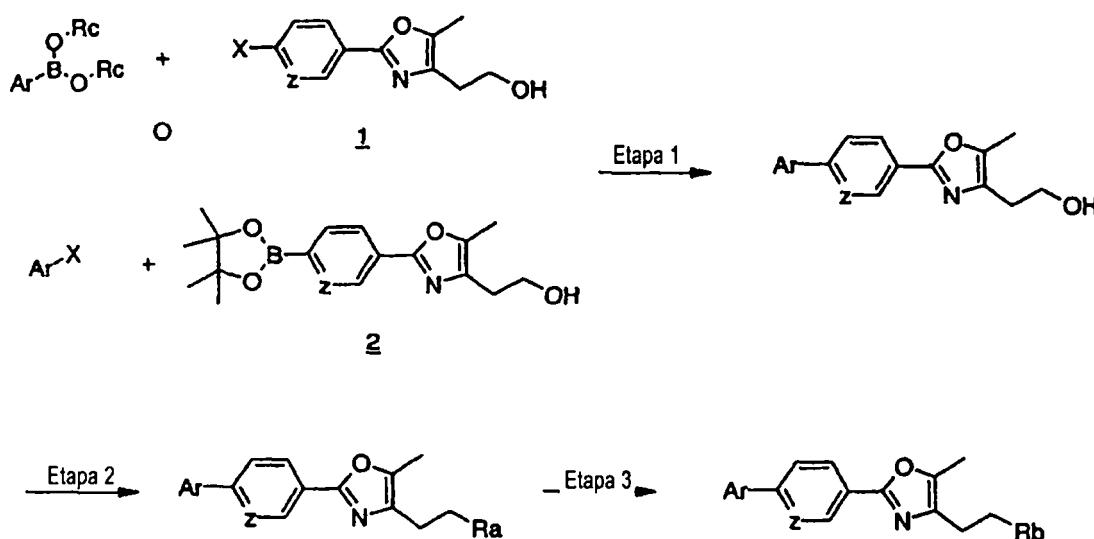


En el Esquema A, Ar es cualquier anillo aromático o heteroaromático mono, di o trisustituido de seis miembros, tal como los descritos en este documento en R4, por ejemplo, aunque sin limitación, fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, y Z representa independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados), o nitrógeno. En (etapa 1) el grupo hidroxilo del compuesto **1** [obtenido por el procedimiento de D. Brooks, J. Med. Chem., 2001, 44, 2061-2064 o la patente WO 0116120] se convierte en un grupo saliente adecuado, es decir, mesilato, tosilato, yoduro (**R_a** = OM_s, OT_s, I) etc. usando procedimientos convencionales de la bibliografía. Por ejemplo, una mezcla de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metiloxazol-4-il]-etanol y una base adecuada, en este caso trietilamina, en un disolvente aprótico, tal como diclorometano, se enfría a 0°C y se trata con cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1-4 h. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica o se usa sin procesar en la siguiente reacción.

En el Esquema A (etapa 2), este alcohol activado se trata con un exceso de amina (**R_b** = pirrolidina, 2-metilpirrolidina, piperidina, 2-metilpiperidina, etc.) en un disolvente adecuado para proporcionar las aminas deseadas. Por ejemplo, se disuelve el 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico en un disolvente adecuado tal como THF y se añaden 2-10 equivalentes de 2-metilpirrolidina. La mezcla se agita a temperatura ambiente o se calienta durante un periodo de 8-48 h a 70°C. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica. En la etapa 3, la amina de la etapa 2 sustituida con halógeno X, donde X puede ser Cl, Br, I combinado con un ácido arilborónico (**R_c** = H) o éster (**R_c** = pinacol) se convierte en los triarilos correspondientes. Los triarilos pueden conseguirse por una diversidad de procedimientos de reacción de Suzuki catalizada con paladio como se describe en la Sección IV-14 de la siguiente revisión (Hassan, Jwanro; Sevignon, Marc; Gozzi, Christel; Schulz, Emmanuelle; Lemaire, Marc. Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. Chemical Reviews (Washington, D.C.) (2002), 102(5), 1359-1469). Por ejemplo, se disuelven 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol y ácido 4-metilsulfonilfenilborónico en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, acetonitrilo, DME, THF, EtOH, o mezclas de los mismos. Se añade un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0), complejo dicloruro de paladio (II) (dppf) con diclorometano, di-trifenilfosfina de dicloropalladio etc. seguido de una base adecuada tal como carbonato sódico o potásico acuoso, fluoruro de cesio o potásico anhidro, carbonato potásico o de cesio anhidro etc. La reacción se calienta en un intervalo de temperatura de 70 a 100°C durante un periodo de 4-24 horas. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

Como alternativa, la formación de triarilo (etapa 3) también puede realizarse usando acoplamientos de Suzuki asistidos por microondas. Por ejemplo, se disuelven 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol y ácido piridina 3-borónico en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, acetonitrilo, DME, THF, EtOH, o mezclas de los mismos. Se añade un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0), complejo dicloruro de paladio (II) (dppf) con diclorometano, di-trifenilfosfina de dicloropaladio etc. seguido de una base adecuada tal como carbonato sódico o potásico acuoso, fluoruro de cesio o potásico anhidro, carbonato potásico o de cesio anhidro etc. La reacción se procesa en un reactor microondas CEM o MARS durante 10-40 minutos, a 90-120°C, con potencia 75 W y control de la refrigeración para mantener el intervalo de temperatura. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

Esquema B



En el Esquema B, el compuesto 1, Ra, Rb, Rc, X y Ar se han definido previamente. En el Esquema B (etapa 1), el compuesto 1 se combina con un ácido arilborónico ($R_c = H$) o éster ($R_c = \text{pinacol}$) que se convierte en los triaril alcoholes correspondientes. Los triaril alcoholes pueden conseguirse por los procedimientos de la Revisión previamente descrita para el Esquema A (etapa 3). Por ejemplo, se disuelven 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol y ácido 4-metilsulfonilfenilborónico en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, acetonitrilo, DME, THF, EtOH, o mezclas de los mismos. Se añade un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis-(trifenilfosfina) paladio (0), complejo dicloruro de paladio (II) (dppf) con diclorometano, di-trifenilfosfina de dicloropaladio etc., seguido de una base adecuada tal como carbonato sódico o potásico acuoso, fluoruro de cesio o potásico anhidro, carbonato potásico o de cesio anhidro etc. La reacción se calienta en un intervalo de temperatura de 70 a 100°C durante un periodo de 4-24 horas. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

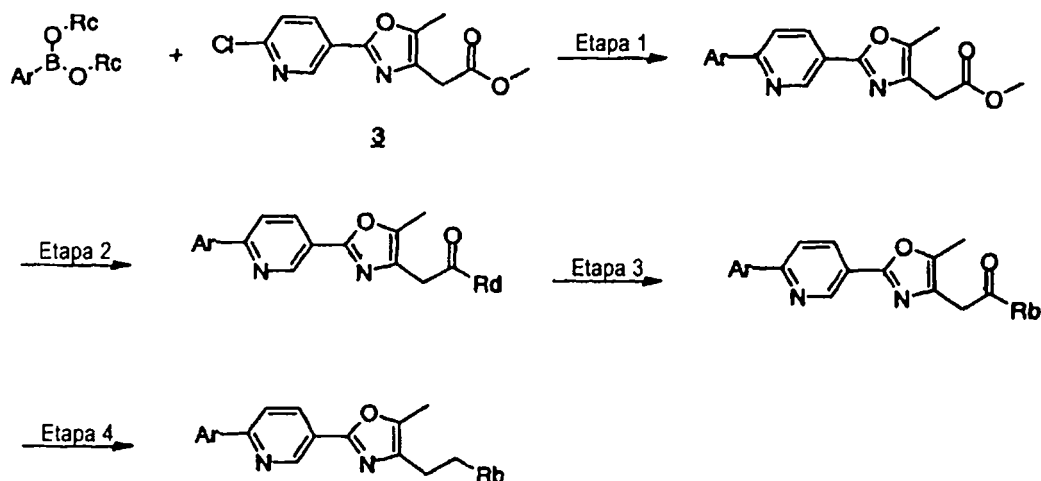
Como alternativa en el Esquema B (etapa 1), pueden combinarse cloruros, bromuros, o yoduros de arilo con el compuesto 2 [que se obtiene por los procedimientos de T. Ishiyama, Tetrahedron, 57, 9813-9816, 2001 usando el compuesto 1] para dar los triaril alcoholes correspondientes. Por ejemplo, se disuelven 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol y 2-(4-cloro-fenil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, acetonitrilo, DME, THF, EtOH, o mezclas de los mismos. Se añade un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis-(trifenil-fosfina) paladio (0), complejo dicloruro de paladio (II) (dppf) con diclorometano, di-trifenilfosfina de dicloropaladio etc. seguido de una base adecuada tal como carbonato sódico o potásico acuoso, fluoruro de cesio o potásico anhidro, carbonato potásico o de cesio anhidro etc. La reacción se procesa en un reactor microondas CEM o MARS durante 2-4 horas, a 90-120°C, con potencia 75 W y control de la refrigeración para mantener el intervalo de temperatura. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

En el Esquema B (etapa 2), el triaril alcohol resultante puede convertirse en un grupo saliente, es decir, mesilato, tosilato, yoduro ($R_a = \text{OMs, OTs, I}$) etc. usando procedimientos convencionales de la bibliografía. Por ejemplo, se enfría una mezcla de 2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol y una base adecuada, en este caso trietilamina, en un disolvente aprótico tal como diclorometano a 0°C y se trata con cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1-4 h. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica o se usa sin procesar en la siguiente reacción.

ES 2 325 865 T3

En el Esquema B (etapa 3), este alcohol activado se trata con un exceso de amina en un disolvente adecuado para proporcionar la triaril amina deseada.

Esquema C



En el Esquema C, Rb, Rc, X y Ar se han definido previamente. En el Esquema C (etapa 1), el compuesto 3 [N° CAS 478540-95-3] se combina con un ácido arilborónico ($\text{Rc} = \text{H}$) o éster ($\text{Rc} = \text{pinacol}$) en las condiciones de Suzuki descritas previamente para proporcionar el carboxilato de triarilo correspondiente. Por ejemplo, se disuelven éster metílico del ácido [2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metiloxazol-4-il]-acético y ácido 4-metilsulfonilfenilborónico en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, acetonitrilo, DME, THF, EtOH, o mezclas de los mismos. Se añade un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0), complejo dicloruro de paladio (II) (dppf) con diclorometano, di-trifenilfosfina de dicloropaldio etc. seguido de una base adecuada tal como carbonato sódico o potásico acuoso, fluoruro de cesio o potásico anhidro, carbonato potásico o de cesio anhidro etc. La reacción se calienta en un intervalo de temperatura de 70 a 100°C durante un periodo de 4-24 horas. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

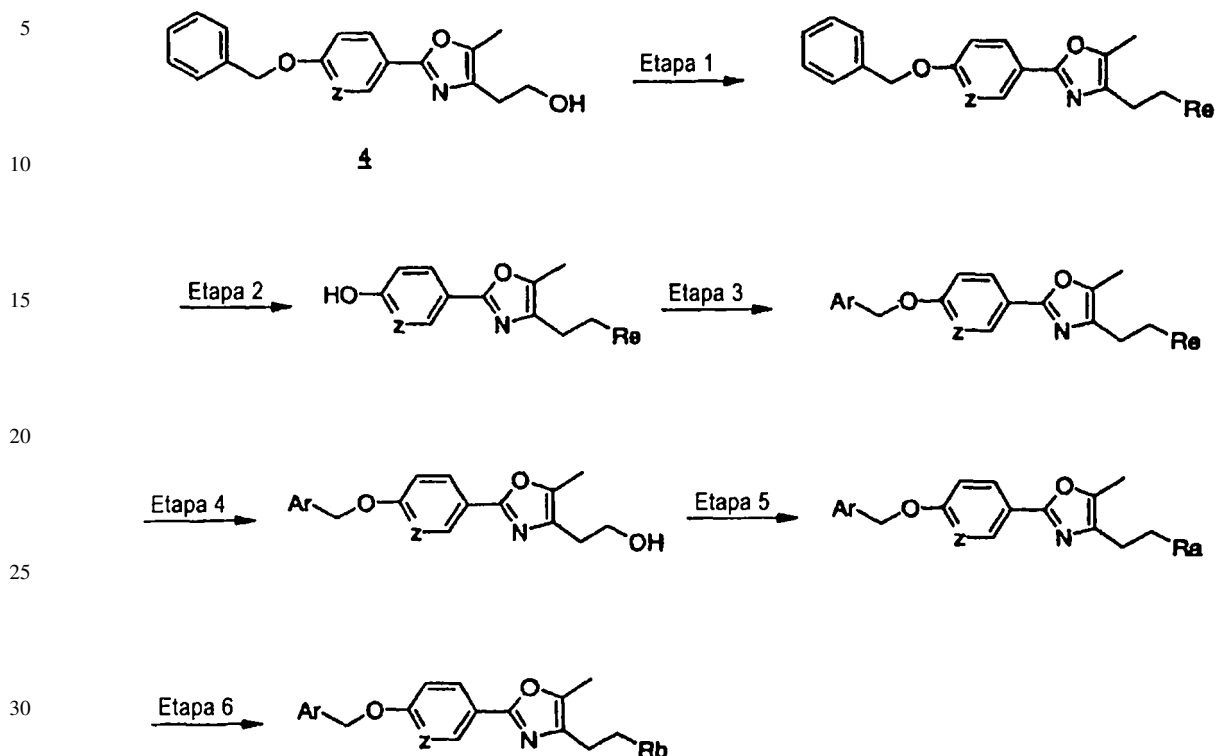
En el Esquema C (etapa 2), el éster puede saponificarse usando condiciones convencionales para producir el ácido carboxílico de triarilo o la sal de litio, sódica o potásica correspondiente del ácido donde Rd puede ser H, Li, Na o K. Por ejemplo, se combinan éster metílico del ácido [2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-acético y NaOH en metanol/tetrahidrofurano y calienta a reflujo durante 1 hora. La reacción se concentra y la sal sódica resultante se lava con diclorometano y se seca para purificarla.

En el Esquema C (etapa 3) el ácido carboxílico de triarilo o la sal de litio, sódica o potásica del ácido donde Rd puede ser H, Li, Na o K se convierte en las amidas correspondientes usando varios procedimientos diferentes conocidos en la bibliografía. Algunos de estos procedimientos pueden hallarse descritos en una revisión de reactivos de acoplamiento en la síntesis peptídica de Klausner & Bodansky, Synthesis, 1972, 9, 453-463. Por ejemplo, se disuelven {2-[6-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il}-acetato sódico, cloruro de oxalilo, y dimetilformamida catalítica en un disolvente adecuado tal como dioxano o acetonitrilo y se calienta a reflujo durante un periodo de 0,5-1,0 horas. Después de intercambiar el disolvente a diclorometano, el cloruro de ácido resultante se combina con un aceptor ácido adecuado tal como n-metilmorfolina, trietilamina, piridina etc. y una amina cíclica o dialquilada tal como pirrolidina, 2-metilpirrolidina, piperidina, etc. y la mezcla se agita durante un periodo de 1-4 horas. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

En el Esquema C (etapa 4) las carboxamidas de triarilo resultantes se convierten en las aminas correspondientes usando procedimientos de reducción convencionales de la bibliografía. Por ejemplo, se combina 2-[2-[6-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona con un agente reductor adecuado tal como LAH o Red-Al® en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o éter dietílico a una temperatura de -78-0°C y se calienta hasta temperatura ambiente durante un periodo de 4-8 horas. La reacción se interrumpe de acuerdo con procedimientos convencionales de la bibliografía (Fieser y Fieser) y después de la concentración se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

ES 2 325 865 T3

Esquema D



En el Esquema D, Ra, Rb, y Ar se han definido previamente. En el Esquema D (etapa 1), el grupo hidroxilo del compuesto 4 [N° CAS 403611-91-6, 2-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol] se protege con un grupo sililo usando procedimientos convencionales de la bibliografía. Por ejemplo, se combina 2-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol con una base adecuada tal como trietilamina, imidazol, dimetilaminopiridina etc., en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dimetilformamida y se trata con un reactivo de sililación tal como *tert*-butilclorodifenilsilano o *tert*-butilclorodimetilsilano de 0°C a temperatura ambiente durante un periodo de 6-18 horas. El material sin procesar extraído de un tratamiento ácido se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

En el Esquema D (etapa 2), el grupo protector bencilo se retira por hidrogenación catalítica usando procedimientos convencionales de la bibliografía. Por ejemplo, se combina 2-(4-benciloxi-fenil)-4-[2-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-etil]-5-metil-oxazol con paladio al 5-10% sobre carbono y se disuelve en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, etanol o una mezcla de los mismos en una atmósfera de 1-60 mmHg de hidrógeno durante 24-48 horas. Después de la filtración, la reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

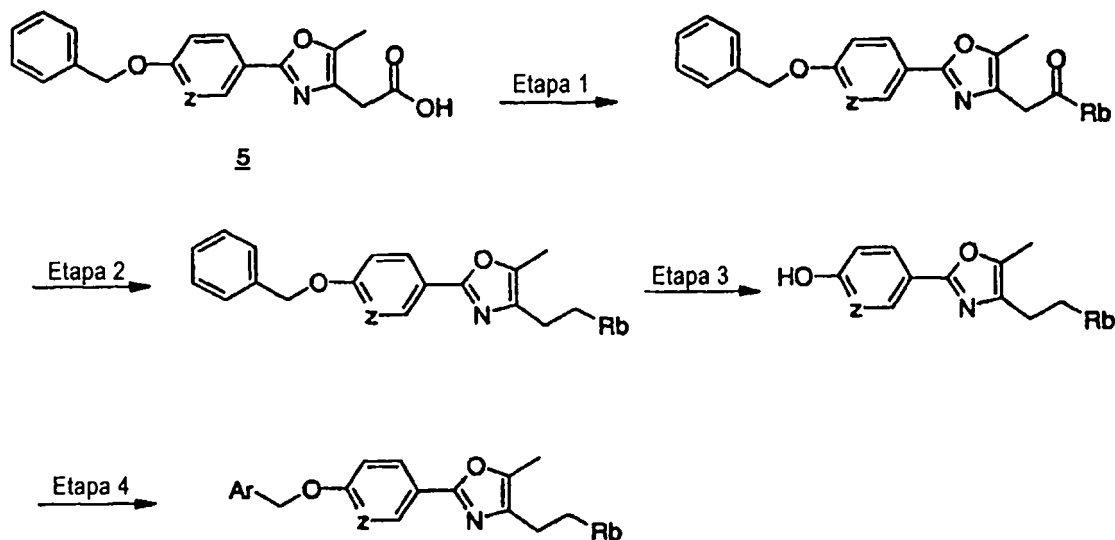
En el Esquema D (etapa 3), el fenol resultantes se alquila con una diversidad de cloruros, bromuros y yoduros de arilo en condiciones convencionales de la bibliografía. Por ejemplo, se combina 4-[4-[2-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-etil]-5-metil-oxazol-2-il]-fenol y bromhidrato de 2-bromometilpiridina con una base adecuada tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato sódico etc., en un disolvente adecuado tal como acetona, dimetilformamida, acetonitrilo o una mezcla de los mismos a una temperatura de 20-100°C durante un periodo de 12-24 horas. El material sin procesar extraído de un tratamiento acuoso se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

En el Esquema D (etapa 4), el grupo protector sililo del éter de arilo resultantes se retira usando procedimientos convencionales de la bibliografía. Por ejemplo, se combinan 2-(4-[4-[2-(*tert*-butildifenil-silanilo)-etil]-5-metil-oxazol-2-il]-fenoximetil)-piridina y fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano o una mezcla de los mismos a una temperatura de -10-40°C durante un periodo de 2-8 horas. El material sin procesar extraído de un tratamiento acuoso se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

En el Esquema D (etapa 5), el alcohol resultantes puede convertirse en un grupo saliente es decir mesilato, tosilato, yoduro (Ra = OM_s, OT_s, I) etc. usando procedimientos convencionales de la bibliografía. Por ejemplo, se enfría una mezcla de 2-[5-metil-2-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il]-etanol y una base adecuada, en este caso trietilami-

na, en un disolvente aprótico tal como diclorometano a 0°C y se trata con cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1-4 h. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica o se usa sin procesar en la siguiente reacción. En el Esquema D (etapa 6), este alcohol activado se trata con un exceso de amina en un disolvente adecuado para proporcionar la triaril amina deseada.

Esquema E



En el Esquema E, Rb y Ar se han definido previamente. En el Esquema E (etapa 1), el ácido carboxílico del compuesto **5** [CAS 403611-89-2, ácido [2-(4-benciloxi-fenil)-5-metiloxazol-4-il]-acético] se convierte en las amidas correspondientes usando varios procedimientos diferentes conocidos en la bibliografía. Algunos de estos procedimientos pueden hallarse descritos en una revisión de reactivos de acoplamiento en la síntesis peptídica de Klausner & Bodansky, Synthesis, 1972, 9, 453-463. Por ejemplo, se suspende ácido [2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-acético en un disolvente orgánico adecuado tal como diclorometano, DMF o mezclas de los mismos. Se añade un agente de acoplamiento de amida adecuado, es decir, EDC, DCC, etc. seguido de HOBt, HATU, etc. a temperatura ambiente. Se añaden diisopropiletil amina y la amina adecuada, en este caso, pirrolidina o (2R)-metilpirrolidina, por ejemplo, a la mezcla. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante un periodo de 8-48 horas. La reacción se interrumpe mediante la adición de agua. La mezcla resultante puede extraerse, concentrarse y purificarse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

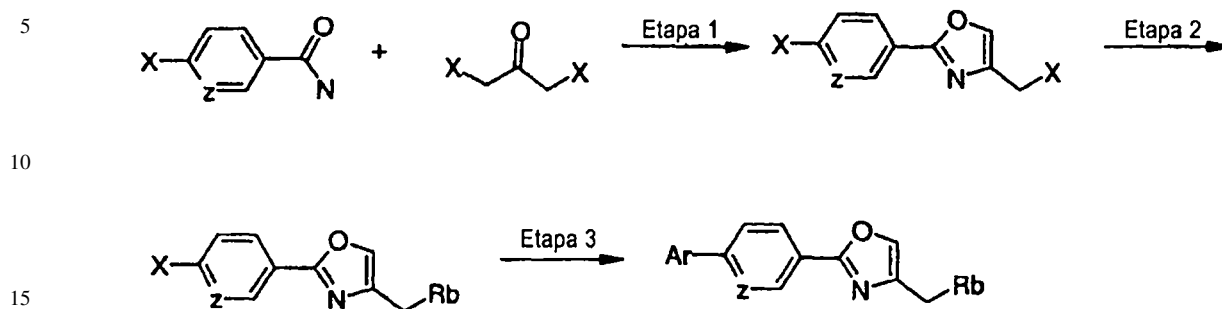
En el Esquema E (etapa 2), la amida se reduce a la amina correspondiente usando procedimientos análogos al Esquema C (etapa 4). Por ejemplo, se combina 2-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona con un agente reductor adecuado tal como LAH o Red-Al® en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o éter dietílico a una temperatura de -78-0°C y se calienta hasta temperatura ambiente durante un periodo de 4-8 horas. La reacción se interrumpe de acuerdo con procedimientos convencionales de la bibliografía (Fieser y Fieser) y después de la concentración se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

En el Esquema E (etapa 3), la amina resultante se desprotege en el fenol correspondiente usando procedimientos análogos al procedimiento del Esquema D (etapa 2). Por ejemplo, se combina 2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol con paladio al 5-10% sobre carbono y se disuelve en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, etanol o una mezcla de los mismos en una atmósfera de 1-60 mmHg de hidrógeno durante 24-48 horas. Después de la filtración, la reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

En el Esquema E (etapa 4), el fenol resultante se alquila usando procedimientos análogos al procedimiento del Esquema D (etapa 3). Por ejemplo, se combina 2-[2-(4-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona y bromhidrato de 2-bromometilpiridina con una base adecuada tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato sódico etc., en un disolvente adecuado tal como acetona, dimetilformamida, acetonitrilo o una mezcla de los mismos a una temperatura de 20-100°C durante un periodo de 12-24 horas. El material sin procesar extraído de un tratamiento acuoso se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

ES 2 325 865 T3

Esquema F



20 En el Esquema F, Rb, X y Ar se han definido previamente. En el Esquema F (etapa 1), las fenilcarboxamidas sustituidas con halo se condensan con dihalo cetonas para formar halo metiloxazoles. Por ejemplo, se disuelve 4-bromo-benzamida y 1,3 dicloro o dibromo acetona en un disolvente adecuado tal como isopropanol, etanol, o una mezcla de los mismos y se calienta a temperatura de 60-80°C durante un periodo de 5-10 horas. La reacción se concentra y se usa sin procesar o purificada de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica. En el Esquema F (etapa 2), los halo metiloxazoles resultantes se convierten en un amino metiloxazol por procedimientos análogos al Esquema A (etapa 2). Por ejemplo, se disuelve 2-(4-bromofenil)-4-clorometiloxazol en un disolvente adecuado tal como THF y se añaden 2-10 equivalentes de pirrolidina. La mezcla se agita a temperatura ambiente o se calienta durante un periodo de 8-48 h a 70°C. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

30 En el Esquema F (etapa 3), el amino metiloxazol resultante puede convertirse en la triarilamina usando procedimientos análogos a los del Esquema A (etapa 3). Por ejemplo, se disuelven 2-(4-bromo-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetiloxazol y ácido piridina 3-borónico en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, acetonitrilo, DME, THF, EtOH, o mezclas de los mismos. Se añade un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0), complejo dicloruro de paladio (II) (dppf) con diclorometano, di-trifenilfosfina de dicloropaladio etc. seguido de una base adecuada tal como carbonato sódico o potásico acuoso, fluoruro de cesio o potásico anhidro, carbonato potásico o de cesio anhidro etc. La reacción se procesa en un reactor microondas CEM o MARS durante 10-40 minutos, a 90-120°C, con potencia 75 W y control de la refrigeración para mantener el intervalo de temperatura. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

40 Preparaciones y ejemplos

Intermedio 1

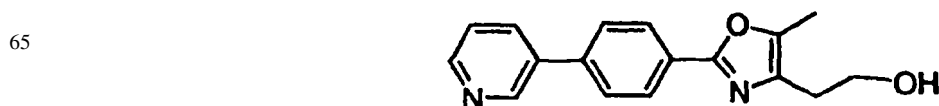
45 2-(4-Bromo-fenil)-4-clorometil-oxazol



55 Se colocan 4-bromo-benzamida (4,03 g, 20,11 mmol), y 1,3-dicloroacetona (3,83 g, 30,17 mmol) en un matraz de 250 ml y se disuelven en 150 ml de alcohol isopropílico. La mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas y se enfría a temperatura ambiente. La reacción se concentra a sequedad. El sólido resultante se tritura con éter dietílico y se filtra retirando la 4-bromo-benzamida sin reaccionar. El filtrado se concentra en el compuesto del título en forma de un sólido oleoso (3,1 g) y se usa sin purificación adicional. EM (m/e) 273,9 (M+1)

60 Intermedio 2

2-[5-Metil-2-(4-piridin-3-il-fenil)-oxazol-4-il]-etanol

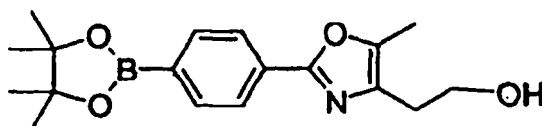


ES 2 325 865 T3

Se colocan 2-(4-clorofenil)-5-metil-oxazoletanol (0,4 g, 1,68 mmol) [que se obtiene por el procedimiento de D. Brooks, J. Med. Chem., 2001, 44, 2061-2064 o véase el documento WO 0116120], ácido 3-piridilborónico (0,516 g, 4,2 mmol), triciclohexilfosfina (0,0235 g, 0,084 mmol), acetato de paladio (II) (0,0094 g, 0,042 mmol), y carbonato potásico (1,16 g, 8,4 mmol) en un tubo de microondas CEM de 10 ml. A esta mezcla se le añaden 8,0 ml de etanol. El tubo se tapa y se coloca en un reactor microondas CEM durante 4 horas a 90°C, 448,04 kPa (65 psi), aplicando 70 W de potencia con refrigeración para mantener la temperatura. La reacción se enfría y se concentra a un residuo oscuro que se disuelve en 30 ml de HCl 1 N y se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se ajusta a pH 9 con carbonato sódico y se extrae con alcohol isopropílico al 15%/diclorometano al 85%. Los extractos orgánicos se separan, se secan con sulfato sódico, se filtran, y se concentran dando el compuesto de título puro (0,377 g, rendimiento del 71,5%). EM (m/e) 281,1 (M+1)

Intermedio 3

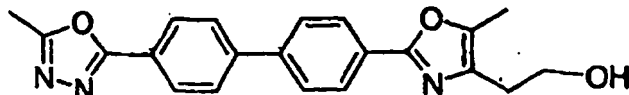
2-{5-Metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-etanol



A una solución en agitación de 2-(4-bromofenil)-5-metil-oxazoletanol (N° CAS 328918-84-9) (1,0 mmol), acetato potásico (1,5 mmol), y bis(pinacolato)diboro (1,1 mmol) en dioxano (0,15 M), se le añade complejo [1,1 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con CH₂Cl₂ (1:1) (0,03 mmol) y se calienta a reflujo durante 1,5 horas. Después de este tiempo, se enfría la reacción a temperatura ambiente y se concentra al vacío. Se lava la mezcla sin procesar con agua extrayendo al mismo tiempo con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. Se purifican en un sistema de cromatografía IscoCombiFlash® eluyendo con acetato de etilo y hexano. EM (m/e) 330,2 (M+1)

Intermedio 4

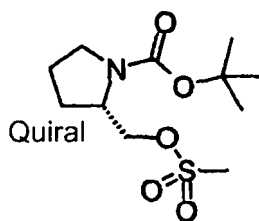
2-{5-Metil-2-[4'-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bifenil-4-il]-oxazol-4-il}-etanol



En un tubo de microondas CEM de 10 ml se colocan 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-etanol (Véase el Intermedio 3) (0,125 g, 0,38 mmol), 2-(4-cloro-fenil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol (0,061 g, 0,317 mmol) [obtenido por el procedimiento B. Rigo, Synthetic Comm., 19, 2321-2335, 1989, N° CAS22815-98-1], triciclohexilfosfina (0,0044 g, 0,016 mmol), acetato de paladio (0,0018 g, 0,008 mmol), y carbonato potásico (0,105 g, 0,76 mmol) y 8,0 ml de etanol. La mezcla se coloca en un reactor microondas CEM durante 4 horas a 90°C, 448,04 kPa (65 psi), aplicando 70 W de potencia con refrigeración para mantener la temperatura. La reacción se enfría y se recogen todos los sólidos por filtración. Los sólidos se lavan con metanol al 15%/diclorometano y los productos del lavado se concentran proporcionando 49 mg del compuesto del título puro. EM (m/e) 362,2 (M+1)

Intermedio 5

Éster terc-butílico del ácido 2S-metanosulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico



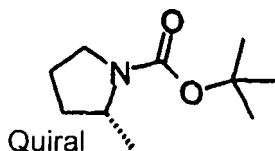
Se colocan (S)-(-)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinametanol (Aldrich) (11,49 g, 57,09 mmol), y trietilamina (8,64 ml, 62 mmol) en un matraz de 1 l y se disuelven en 150 ml de diclorometano. Se añade cloruro de metanosulfonilo

ES 2 325 865 T3

(4,8 ml, 62 mmol) y la mezcla se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua y se separan los extractos orgánicos. Los extractos orgánicos se lavan con HCl 0,1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico, se separan y se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran en el compuesto del título puro (15,95 g, rendimiento del 100%). EM (m/e) 224,1 (M+1, -t-butilo)

Intermedio 6

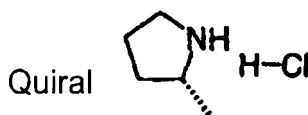
Éster terc-butílico del ácido 2R-metil-pirrolidina-1-carboxílico



En un matraz de 1000 ml se coloca éster terc-butílico del ácido 2S-metanosulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico (véase el Intermedio 5) (8,13 g, 29,1 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano y se enfría a 0°C. Se añade trietilborohidruro de litio (1 M, 90 ml) al matraz durante 20 minutos. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se deja en agitación durante 16 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con HCl 0,1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra hasta un aceite. El aceite se disuelve en éter dietílico y se retira cualquier particulado por filtración. El filtrado se concentra dando 5,4 g del compuesto del título puro. EM (m/e) 130,1 (M+1 -t-butilo). 400 MHz RMN (CDCl₃) δ 3,83 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), y 1,2 (d, J = 8 Hz, 3H)

Intermedio 7

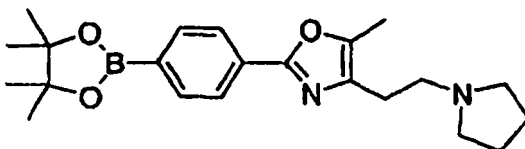
2R-Metil-pirrolidina; clorhidrato



En un matraz de 500 ml se colocan éster terc-butílico del ácido 2R-metil-pirrolidina-1-carboxílico (véase el Intermedio 6) (5,4 g, 29,1 mmol) y HCl/ácido acético (1 M, 45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 1 hora y después se concentra hasta un sólido oleoso. El sólido se tritura con éter dietílico/hexano 2:1 y se seca dando 3,02 g del compuesto del título puro. 400 MHz RMN (Metanol- d₄) δ 3,67 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,25 (m, 1H) 2,1 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), y 1,43 (d, J = 8 Hz, 3H)

Intermedio 8

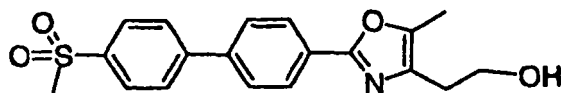
5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento de 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 3) usando 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-iletil)-oxazol (Véase el Ejemplo 8). EM (m/e) 383,3 (M+1)

Intermedio 9

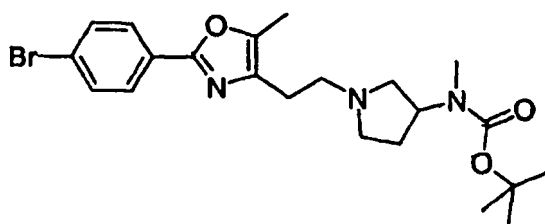
2-[2-(4'-Metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol



Se colocan 2-(4-bromofenil)-5-metil-oxazoletanol (4,0 g, 14,18 mmol) [que se obtiene por el procedimiento de D. Brooks, J. Med. Chem., 2001, 44, 2061-2064 o véase el WO 0116120], ácido 4-metilsulfonilfenilborónico (3,97 g, 19,85 mmol), complejo [1,1 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con CH₂Cl₂ (1:1) (0,347 g, 0,425 mmol), y carbonato sódico acuoso (2 M, 22,15 ml) en un matraz de 500 ml con 150 ml de dioxano y se calienta a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentra a aproximadamente 100 ml y se enfría en un baño de hielo. Los sólidos se filtran y el filtrado se aparta. Los sólidos después se agitan con 200 ml de metanol al 15%/diclorometano. Esta suspensión se filtra y el filtrado se concentra dando 4,0 g del compuesto del título puro. EM (m/e) 358,1 (M+1)

Intermedio 10

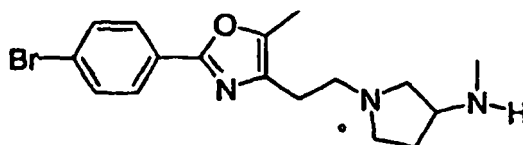
Éster terc-butílico del ácido (1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-pirrolidin-3-il)-metilcarbámico



El compuesto del título se prepara significativamente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 usando 2-(4-bromofenil)-5-metil-oxazoletanol [que se obtiene por el procedimiento de D. Brooks, J. Med. Chem., 2001, 44, 2061-2064 o véase el documento WO 0116120]; y 3-(Boc-metilamino)pirrolidina. La purificación mediante cromatografía radial eluyendo con metanol y diclorometano da el compuesto del título. EM (m/e) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 464,1/466,0 (M+1)

Intermedio 11

(1-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-pirrolidin-3-il)-metilamina

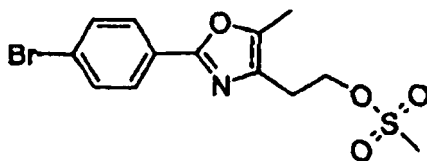


Se agita éster terc-butílico del ácido (1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-pirrolidin-3-il)-metilcarbámico (véase el Intermedio 10) con una solución 1:1 de ácido trifluoroacético y diclorometano (0,30M) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se interrumpe la reacción con hidróxido sódico 1 N y se extrae con diclorometano. Se extrae la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N. Se basifica la fase acuosa con hidróxido sódico 1 N y se extrae con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se decantan y se concentran al vacío produciendo el compuesto del título puro. EM (m/e) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 364,1/366,0 (M+1)

(El presente caso no tiene un intermedio 12)

Intermedio 13

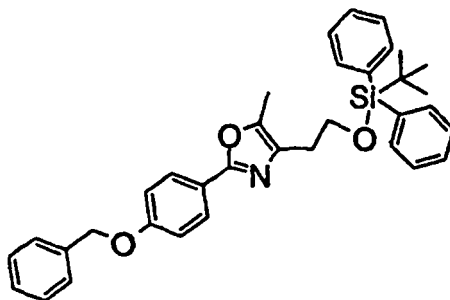
2-[2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico



A una solución en agitación de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (1,0 mmol) [que se obtiene por el procedimiento de D. Brooks, J. Med. Chem., 2001, 44, 2061-2064 o véase el documento WO 0116120], y trietilamina (1,25 mmol) en diclorometano (0,25M) en un baño de hielo a 0°C, se le añade cloruro de metilsulfonilo (1,05 mmol) y se retira el baño de hielo. Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentra al vacío produciendo el compuesto del título. EM (m/e) (⁸¹Br): 362,3 (M+1)

Intermedio 14

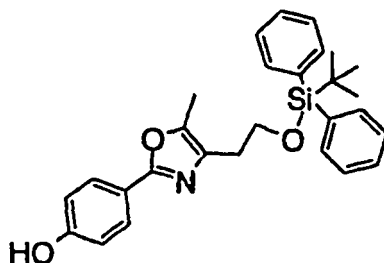
2-(4-Benciloxi-fenil)-4-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-metil-oxazol



A una mezcla de 2-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol [CAS 403611-91-6] (4,04 g, 13,0 mmol), trietilamina (3,6 ml, 25 mmol, y DMAP (0,16 g, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) a 0°C se le añade una solución de *terc*-butilclorodifenilsilano (3,95 g, 14,4 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) gota a gota. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 6 h. La mezcla se lava con HCl 0,5 N (80 ml), y se seca la fase orgánica (MgSO₄). Después de retirar el disolvente al vacío, se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (eluyente hexanos:EtOAc 2:1) produciendo 7,09 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ES+) 548

Intermedio 15

4-{4-[2-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-metil-oxazol-2-il}-fenol

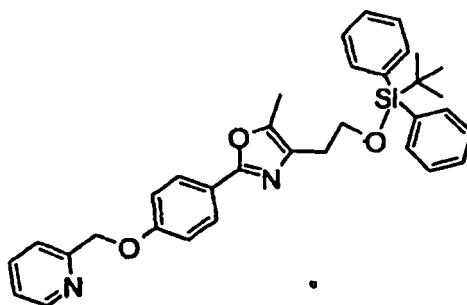


Una mezcla de 2-(4-benciloxi-fenil)-4-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-metil-oxazol (7,0 g, 12,8 mmol) y Pd al 5%/C (1,75 g) en EtOAc (105 ml) se agita en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 18 h. La mezcla se filtra y se concentra. El residuo se vuelve a someter a las condiciones de reacción de Pd al 5%/C (1,75 g) en una mezcla de THF y EtOH durante 24 h adicionales. La mezcla se filtra y se concentra. Después de retirar el disolvente, se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (eluyente hexanos:EtOAc 4:1) obteniendo 3,25 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,8 (d, 2 H), 7,6 (m, 4 H), 7,3 (m, 6 H), 6,8 (d, 2 H), 3,9 (t, 2 H), 2,7 (t, 2 H), 2,2 (s, 3 H), 1,0 (s, 9 H)

ES 2 325 865 T3

Intermedio 16

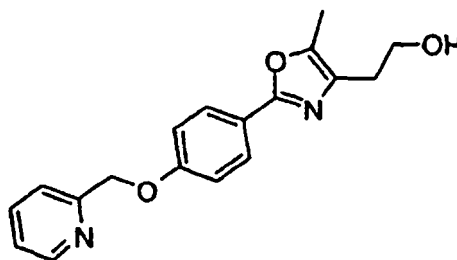
2-(4-{4-[2-(terc-Butil-difenil-silaniloxy)-etil]-5-metil-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina



Una mezcla de 4-{4-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxy)-etil]-5-metil-oxazol-2-il}-fenol (1,0 g, 2,25 mmol), bromhidrato de 2-bromometilpiridina (0,85 g, 3,4 mmol), y K_2CO_3 (1,1 g, 7,9 mmol) en acetona (20 ml) se calienta a reflujo durante 12 h. La mezcla se filtra, y el disolvente se retira al vacío. El residuo se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (90 g SiO_2 , eluyente EtOAc del 10% al 50%/hexano) produciendo 0,97 g del compuesto del título. EM (ES+) 549,3

Intermedio 17

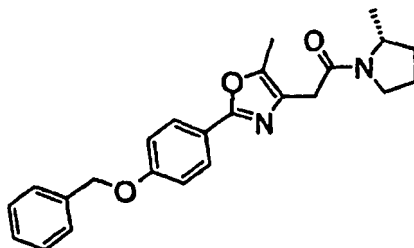
2-{5-Metil-2-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol



A una mezcla de 2-(4-{4-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxy)-etil]-5-metiloxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina (0,97 g, 1,76 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se le añade una solución de TBAF en THF (1,0 M, 1,76 ml). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (2 x), se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , eluyente MeOH del 0% al 10%/CH₂Cl₂) produciendo 0,53 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,6 (dd, 1 H), 7,8 (m, 3 H), 7,6 (d, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,2 (d, 2 H), 5,2 (s, 2 H), 3,6 (t, 2 H), 2,6 (t, 2 H), 2,2 (s, 3 H). EM (m/e) 311,1 (M+1)

Intermedio 18

2-[2-(4-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona

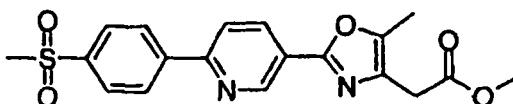


A una mezcla de ácido [2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-acético [CAS 403611-89-2] (2,2 g, 6,8 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añade EDC (1,57 g, 8,2 mmol) y HOBT (1,11 g, 8,2 mmol). Después de unos pocos minutos, se añaden clorhidrato de (R)-2-metil-pirrolidina [CAS 41720-98-3] (1,0 g, 8,2 mmol) y DIPEA (2,5 ml, 13,6 mmol). La

mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x) y la fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida [120 g SiO_2 , eluyente gradiente de EtOAc al 30%/hexano a EtOAc al 80%/hexano) produciendo 1,25 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. EM (m/e): 391,2 (M+1)

Intermedio 19

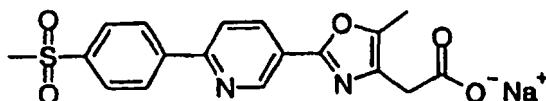
Éster metílico del ácido {2-[6-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il}-acético



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 usando ácido 4-(metanosulfonil)benceno borónico y éster metílico del ácido [2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-acético [CAS 478540-95-3]. EM (m/e): 387,3 (M+1)

Intermedio 20

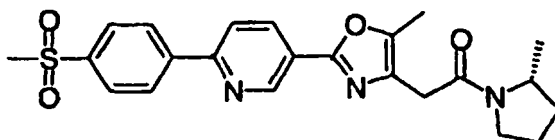
{2-[6-(4-Metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il}-acetato sódico



A una solución en agitación de éster metílico del ácido {2-[6-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il}-acético (Véase el Intermedio 19) (1,0 mmol) en metanol/tetrahidrofurano 1:1 (0,10 M), se le añade hidróxido sódico 2 N (1,2 mmol) y se calienta a reflujo durante 1 hora. Después de este tiempo, la reacción se concentra al vacío. Se lava el sólido resultante dos veces con diclorometano para eliminar por aclarado cualquier impureza. EM (m/e): 373,3 (M+1)

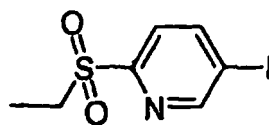
Intermedio 21

2-{2-[6-(4-Metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il}-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona



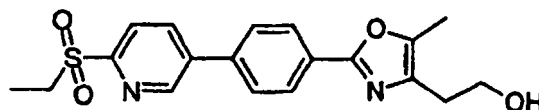
A una solución en agitación de {2-[6-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il}-acetato sódico (Véase el Intermedio 20) (1,0 mmol) y cloruro de oxalilo (3,0 mmol) en dioxano (0,10 M), se le añade una cantidad catalítica de dimetilformamida y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de este tiempo, se elimina el calor y se concentra al vacío. Se recoge el sólido resultante en diclorometano (0,10 M) y se añade lentamente una solución de clorhidrato de (R)-metil-pirrolidina (1,0 mmol) y n-metilmorfolina (2,0 mmol) en diclorometano. Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo, la reacción parece completa. Se lava la reacción con ácido clorhídrico 1 N extrayendo al mismo tiempo con diclorometano. Se concentra la fase orgánica al vacío y se purifica mediante cromatografía radial eluyendo con metanol y diclorometano. EM (m/e): 440,2 (M+1)

Intermedio 22

2-Etanosulfonyl-5-yodo-piridina

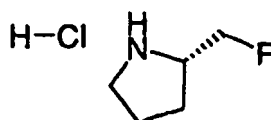
A una solución de 2-cloro-5-yodopiridina (1,0 mmol) en etanol (0,33M), se le añade etanotiolato sódico (0,95 mmol) y la reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de este tiempo, se elimina el calor y se concentra al vacío. Se lava con agua y bicarbonato sódico acuoso saturado extrayendo al mismo tiempo con diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío en un residuo sin procesar. A una parte de este material sin procesar (1,0 mmol) en etanol (0,2 M), se le añade ácido m-cloroperoxibenzoico (2,95 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentra al vacío. Se diluye en acetato de etilo y se lava con hidróxido sódico 1 N. Se concentra la fase orgánica al vacío y se purifica en una columna de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexano. 400 MHz RMN (CDCl₃) δ 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (c, J = 3,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,43 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

Intermedio 23

2-{2-[4-(6-Etanosulfonyl-piridin-3-il)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etanol

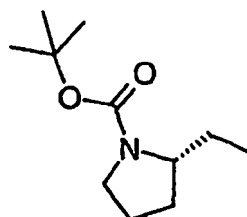
El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento de Intermedio 9 usando 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-etanol (Véase el Intermedio 3) y 2-etanosulfonyl-5-yodo-piridina (Véase el Intermedio 22). EM (m/e) 373,3 (M+1)

Intermedio 24

Clorhidrato de 2S-fluorometil-pirrolidina

El clorhidrato de 2S-fluorometil-pirrolidina se prepara por el procedimiento de M. Cowart (Véase el documento WO 2002074758).

Intermedio 25

Éster terc-butílico del ácido 2R-etil-pirrolidina-1-carboxílico

Se añade cloruro de metanosulfonilo (2,30 ml, 29,7 mmol) durante cinco minutos a una solución agitada y fría (0°C) de éster terc-butílico del ácido 2S-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico (5,04 g, 25,0 mmol) y trietilamina (4,60 ml, 32,8 mmol) en diclorometano seco (100 ml) y se agita a 0°C durante 90 minutos antes de añadir bicarbonato sódico

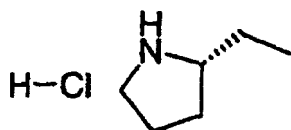
ES 2 325 865 T3

acuoso saturado. Se separan las fases, se lava la fase orgánica una vez con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentra a presión reducida produciendo el mesilato sin procesar que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 En un matraz diferente, se añade suficiente metililitio (1,4-1,6 M en éter dietílico, ~250 mmol) a una suspensión agitada y fría (-20°C) de yoduro de cobre (I) (23,84 g, 125,2 mmol) en éter dietílico seco y hasta que la suspensión amarilla brillante da lugar a una mezcla homogénea amarilla pálida. Se añade a esta mezcla el mesilato sin procesar preparado como se ha descrito anteriormente en forma de una solución usando éter dietílico seco (45 ml). Se almacena la mezcla de reacción en un congelador a -15°C durante una noche, y después se añade cloruro de amonio acuoso saturado (ajustado a pH 8 con hidróxido de amonio) y se calienta a temperatura ambiente con agitación vigorosa hasta que la fase acuosa es azul oscuro. Se filtra la mezcla a través de Celite® y se lava la torta de filtro con éter dietílico y agua. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con éter dietílico, se lavan los extractos orgánicos combinados sucesivamente con salmuera, y tiosulfato sódico acuoso al 20%, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyente EtOAc del 0% al 20%/hexanos) produciendo 2,445 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65-3,75 (m, 1H), 3,29-3,45 (m, 2H), 1,62-1,98 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,28-1,41 (m, 1H), 0,89 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 3H).

20 Intermedio 26

Clorhidrato de 2R-etil-pirrolidina

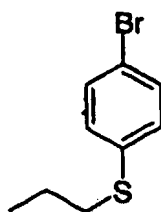


30

Se añade HCl (23 ml, 4 N en 1,4-dioxano, 92 mmol) a una solución agitada de éster terc-butilico del ácido 2R-etil-pirrolidina-1-carboxílico (2,4 g, 12 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentra a presión reducida produciendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,6 g). ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,81 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 3,25-3,53 (m, 3H), 1,90-2,21 (m, 6H), 1,03-1,10 (m, 3H).

Intermedio 27

40 *1-Bromo-4-propilsulfanil-benceno*

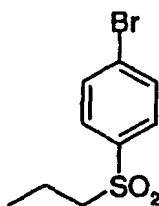


50

Se añade hidruro sódico (625 mg, 60% en aceite, 15,6 mmol) a una solución agitada de 4-bromo-benzenotiol (2,305 g, 12,2 mmol) en DMF seca (40 ml) y después se aclaran los laterales del matraz con DMF (5 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se añade 1-yodopropano y se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añade agua, hidróxido sódico 1 N, y acetato de etilo, y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se lava la fase orgánica sucesivamente, una vez con hidróxido sódico 1 N, y tres veces con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyente EtOAc del 0% al 5%/hexanos) produciendo 2,53 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,91 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 2H), 1,70 (dddd, J = 7,2, 7,2, 7,2, 6,8, 6,8 Hz, 2H), 1,05 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 3H).

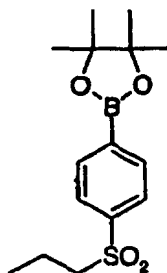
65

Intermedio 28

1-Bromo-4-(propano-1-sulfonyl)-benceno

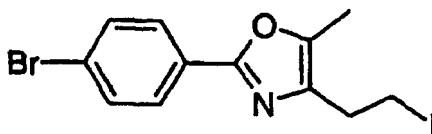
Se añade oxona (mono persulfato potásico, 15,03 g, 24,4 mmol) en una porción a una solución agitada y fría (0°C) de 1-bromo-4-propilsulfanil-benceno (1,881 g, 8,14 mmol) en THF (20 ml), metanol (10 ml), y agua (10 ml) y se calienta lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Se retiran los disolventes a presión reducida y se añade diclorometano y agua al residuo. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano, se lava la fase orgánica con bicarbonato sódico acuoso saturado, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyente EtOAc del 0% al 30%/hexanos) produciendo 1,96 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,06-3,11 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,04 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 29

4,4,5,5-Tetrametil-2-[4-(propano-1-sulfonyl)-fenil]-[1,3,2]dioxaborolano

Se añade el aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (37 mg, 0,045 mmol) a una solución de 1-bromo-4-(propano-1-sulfonyl)-benceno (238 mg, 0,904 mmol), acetato potásico (270 mg, 2,15 mmol) y bis(pinacolato)diboro (II) (355 mg, 1,40 mmol) en DMSO (5 ml) y se calienta a 100°C durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente y se añade acetato de etilo, agua, y bicarbonato sódico acuoso saturado y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se lava la fase orgánica cuatro veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentra a presión reducida. Se calienta el residuo al vacío a aproximadamente 240°C para retirar algo del bis(pinacolato)diboro (II) sin reaccionar mediante sublimación. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y diclorometano, se añade carbón vegetal decolorante, se filtra a través de Celite®, y se concentra el filtrado a presión reducida produciendo 256 mg del compuesto del título en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,06-3,11 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,39 (s, 12H), 1,01 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 3H).

Intermedio 30

2-(4-Bromo-fenil)-4-(2-yodo-etil)-5-metil-oxazol

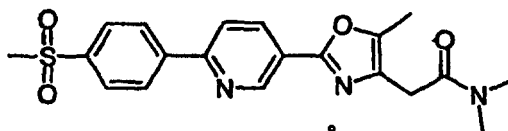
Se añade yodo (1,90 g, 7,49 mmol) a una mezcla agitada de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (1,503 g, 5,33 mmol), trifenilfosfina (2,101 g, 8,01 mmol), y piridina (1,4 ml, 17 mmol) en tolueno (48 ml) y se calienta a 100°C durante 45 min. Se enfría a temperatura ambiente, se añade acetato de etilo y agua, y se separan las fases. Se

ES 2 325 865 T3

extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con HCl 0,1 N, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyente EtOAc del 0% al 10%/hexanos) produciendo 1,804 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,49 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).

Intermedio 31

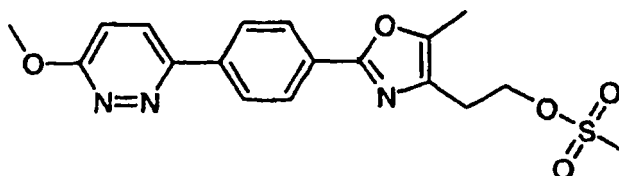
2-{2-[6-(4-Metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il}-N,N-dimetil-acetamida



La reacción que produce el Intermedio 21 también produce el Intermedio 31, EM (m/e): 400,3 (M+1)

Intermedio 32

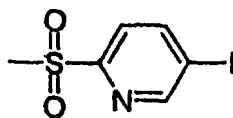
Éster 2-{2-[4-(6-Metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etilico del ácido metanosulfónico



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 4 y el Intermedio 13 usando 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 3) y 3-cloro-6-metoxi-piridazina [CAS: 1722-10-7]. EM (m/e): 390,3 (M+1)

Intermedio 33

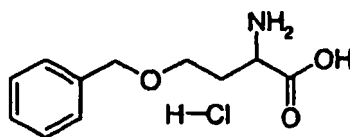
2-Metanosulfonil-5-yodo-piridina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Intermedio 22 usando metanotiolato sódico en lugar de etanotiolato sódico. EM (m/e): 284,0 (M+1)

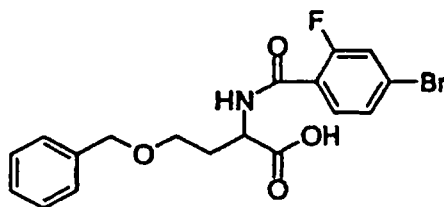
Intermedio 34

Sal clorhidrato del ácido 2-amino-4-benciloxi-butírico



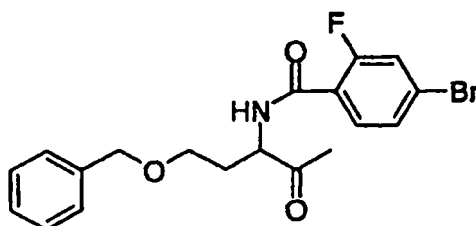
En un matraz de fondo redondo que contiene ácido 4-benciloxi-2-terc-butoxicarbonilaminobutírico (1,0 mmol), se añade ácido clorhídrico 1 M en éter (1,7 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante dos días. El producto precipita en forma de la sal clorhidrato. Se recoge por centrifugación en la que el agua precursora se retira por decantado del producto. Se aclara dos veces con éter, se transfiere el sólido a un matraz y se concentra al vacío. EM (m/e): 210,2 (M+1)

Intermedio 35

Ácido 4-benciloxi-2-(4-bromo-2-fluoro-benzoyl)-butírico

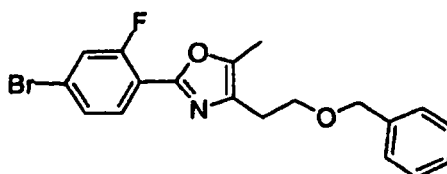
A una solución en agitación de sal clorhidrato del ácido 2-amino-4-benciloxi-butírico (1,0 mmol) (Véase el Intermedio 34) y carbonato sódico (3,0 mmol) en acetona/agua 1:1 (0,5 M) en un baño de hielo a 0°C, se le añade lentamente cloruro de 4-bromo-2-fluoro-benzoylo (1,2 mmol) diluido en acetona (preparado a partir del ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoico (1,0 mmol) y cloruro de oxalilo (1,0 mmol) en diclorometano usando dimetilformamida catalítica). Se agita durante 30 minutos a 0°C. Después de este tiempo, se lava la reacción con ácido clorhídrico 1 N extrayendo al mismo tiempo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentran al vacío. Se purifican en un sistema de cromatografía Isco CombiFlash® eluyendo con ácido acético al 1% en acetato de etilo y hexano. EM (m/e) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): 410,3/412,3 (M+1)

Intermedio 36

N-[1-(2-Benciloxi-etil)-2-oxo-propil]-4-bromo-2-fluoro-benzamida

Se añade anhídrido acético (0,97 mmol) y piridina (0,58 mmol) a un matraz de fondo redondo que contiene ácido 4-benciloxi-2-(4-bromo-2-fluoro-benzoylamino)-butírico (1,0 mmol) (véase el Intermedio 35) y se calienta a 90°C durante dos horas. Después de este tiempo, se elimina el calor y se concentra al vacío. Se lava el producto sin procesar con ácido clorhídrico 1 N y agua extrayendo al mismo tiempo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se concentran al vacío y se purifican en un sistema de cromatografía Isco CombiFlash® eluyendo con acetato de etilo y hexano. EM (m/e) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): 408,3/410,3 (M+1)

Intermedio 37

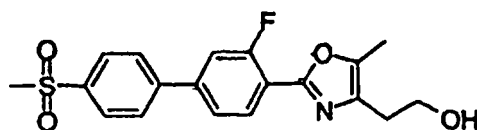
4-(2-Benciloxi-etil)-2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol

A una solución en agitación de N-[1-(2-benciloxi-etil)-2-oxo-propil]-4-bromo-2-fluoro-benzamida (1,0 mmol) (véase el Intermedio 36) en dimetilformamida (0,25 M), se le añade lentamente oxicloruro de fósforo (3,0 mmol) y se calienta a 90°C durante 2,5 horas. Después de este tiempo, se elimina el calor y se añade cuidadosamente agua (misma cantidad que DMF) y se deja que se enfríe la reacción a temperatura ambiente antes de extraer con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentra al vacío. Se purifican mediante cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo y hexano. EM (m/e) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): 390,2/392,2 (M+1)

ES 2 325 865 T3

Intermedio 38

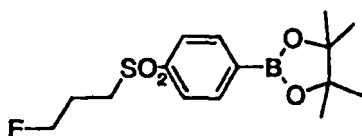
2-[2-(3-Fluoro-4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol



Usando 4-(2-benciloxi-etil)-2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol (véase el Intermedio 37) y ácido 4-metil-sulfonilfenilborónico, se sigue un procedimiento sustancialmente de acuerdo con el hallado en el Ejemplo 4. Se recoge este producto y se hidrogena usando hidróxido de paladio al 20% sobre carbono en tetrahidrofurano durante 36 horas a 40°C y 413,57 kPa (60 psi). Después de este tiempo, se filtra la reacción y se concentra al vacío. Se purifica mediante cromatografía radial eluyendo con metanol y diclorometano. EM (m/e): 376,2 (M+1)

Intermedio 39

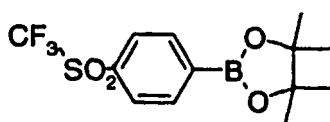
2-[4-(3-Fluoro-propano-1-sulfonyl)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



Se carga un matraz de fondo redondo secado a la llama con 1-bromo-4-(3-fluoro-propano-1-sulfonyl)-benceno (0,330 g, 1,17 mmol), bis(pinocolato)diboro (0,318 g, 1,25 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂-CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,054 mmol), acetato potásico (0,346 g, 3,53 mmol), y DMSO seco (6 ml). Se calienta a 80-100°C durante una noche. Se enfría, se añade acetato de etilo y agua, y se separan las fases. Se lavan los extractos orgánicos sin procesar con agua, se secan sobre MgSO₄, se añade carbón vegetal decolorante, se filtra a través de Celite® y se concentra el filtrado dando el compuesto del título. ¹H RMN (400 Hz): (CDCl₃) δ 8,03 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,93 (d, 2H, J = 8 Hz), 4,51 (ddd, 2H, J = 47, 5, 5 Hz), 3,26 (dd, 2H, J = 8, 8 Hz), 2,04-2,22 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

Intermedio 40

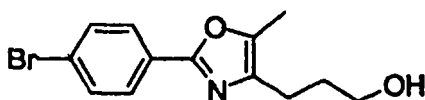
4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-trifluorometanosulfonyl-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano



Se carga un matraz de fondo redondo secado a la llama con 1-bromo-4-trifluorometanosulfonyl-benceno (1,01 g, 3,50 mmol), bis(pinocolato)diboro (1,33 g, 5,23 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂-CH₂Cl₂ (0,147 g, 0,180 mmol), acetato potásico (1,08 g, 11,0 mmol), y DMSO seco (18 ml). Se calienta a 80-100°C durante una noche. Se enfría, se añade acetato de etilo y agua, y se separan las fases. Se lava el material orgánico sin procesar con agua, se seca sobre MgSO₄, se añade carbón vegetal decolorante, y se filtra a través de Celite®. Se concentra el filtrado y se purifica sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100%/Hexanos, después EtOAc al 0-20%/Hexanos) dando el compuesto del título (0,416 g, 35%). ¹H RMN (400 Hz): (CDCl₃) δ 8,11 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,05 (d, 2H, J = 8 Hz), 1,40 (s, 12H).

Intermedio 41

3-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propan-1-ol



a) Se añade una solución fría (-78°C) de 2-(4-bromo-fenil)-4-(2-yodo-etil)-5-metiloxazol (véase el Intermedio 30) (1,05 g, 2,67 mmol) en 15 ml de THF a una solución fría (-78°C) de anión ditiano [Preparación: Añadir n-BuLi (7,5 ml,

ES 2 325 865 T3

12 mmol, 1,6 M en hexanos) a una solución a -20°C de 1,3-ditiano (1,92 g, 15,9 mmol) en 25 ml de THF. Agitar 20 min. a -78°C y añadir 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU, 4,03 g, 31,4 mmol).] Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 15 min. Se añade agua y se calienta a temperatura ambiente. Se añade diclorometano, y se separan las fases. Se secan los extractos orgánicos sin procesar sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice EtOAc al 0-10%/Hexanos dando 2-(4-bromo-fenil)-4-(2-[1,3]ditian-2-il-etil)-5-metil-oxazol (0,672 g, 66%). EM (m/e): 384 (M+1).

b) Se añade HgClO₄·4H₂O (1,49 g, 4,00 mmol) a una solución de 2-(4-bromo-fenil)-4-(2-[1,3]ditian-2-il-etil)-5-metil-oxazol (0,672 g, 1,75 mmol) en THF:CH₂Cl₂ 1:1 (16 ml) y agua (1,6 ml). Después de 6 horas, los sólidos se filtran y se lavan con diclorometano. Se concentran dando 3-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propionaldehído (0,445 g, 86%). EM (m/e): 294 (M+1).

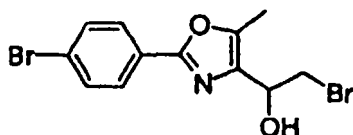
d) Se añade DIBAL-H (1M en THF, 2,0 ml, 2,0 mmol) a una solución a 0°C de 3-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propionaldehído (0,395 g, 1,39 mmol) en diclorometano. Después de 15 min. se añade HCl 1 N y se calienta a temperatura ambiente. Se añade HCl 5 N y se agita hasta que se forman dos fases homogéneas, transparentes. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos sin procesar sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice (EtOAc al 0-70%/Hexanos) dando el compuesto del título (0,315 g, 79%): EM (m/e): 296 (M+1).

Intermedio 42

2-Bromo-1-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol

25

30



a) Se añade 2,8,9-trimetil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (3,17 g, 14,7 mmol) en forma de una solución usando acetonitrilo (10 ml) a una solución de 2-(4-bromo-fenil)-4-(2-yodo-etil)-5-metil-oxazol (véase el Intermedio 30) (4,38 g, 11,1 mmol) en acetonitrilo:THF 2,8:1 (190 ml). Después de 4 h, se concentra a presión reducida y se añade EtOAc y agua al residuo. Se separan las fases y se extrae el material acuoso con EtOAc. Se lava el extracto orgánico sin procesar con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 7% dando 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-vinil-oxazol (2,31 g, 83%): ¹H RMN (400 Hz): (CDCl₃) δ 7,89 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,54 (dd, 1H, J = 17, 11 Hz), 5,93 (dd, 1H, J = 17, 2 Hz), 5,29 (dd, 1H, J = 11, 2 Hz), 2,40 (s, 3H).

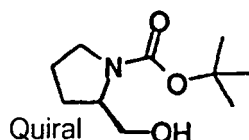
b) Se añade NBS (1,44 g, 8,08 mmol) a una solución de 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-vinil-oxazol (1,01 g, 4,02 mmol) en agua (0,180 ml) y DMSO (30 ml). Después de 10 min. se añade agua y EtOAc. Se separan las fases, se extrae el material acuoso con EtOAc, y se lavan los extractos orgánicos sin procesar con agua. Se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%/Hexanos dando el compuesto del título (1,08 g, 74%): EM (m/e): 362 (M+1).

Intermedio 43

Éster terc-butílico del ácido(R)-(+)-2-hidroxi-metil-pirrolidina-1-carboxílico

55

60

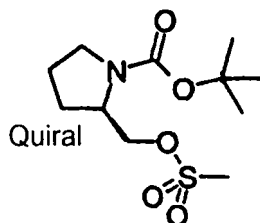


Se añade di-terc-butildicarbonato (5,2 g, 24 mmol) a una solución al 10% de trietilamina:metanol (15 ml) que contiene pirrolidin-2-il-metanol (1,20 g, 11,9 mmol). Se calienta la mezcla de reacción durante 30 min. a reflujo, después se retira el disolvente a presión reducida dando el compuesto del título (2,96 g, cuant.): EM (m/e): 146 (M+2, -terc-butilo).

ES 2 325 865 T3

Intermedio 44

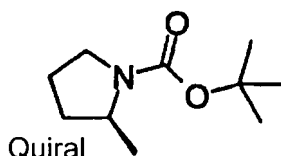
Éster terc-butílico del ácido 2R-metanosulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico



Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,937 g, 6,46 mmol) a una solución fría (0°C) de éster terc-butílico del ácido (R)-(+)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico (1,0 g, 5,0 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,5 mmol) en diclorometano (10 ml). Se calienta la mezcla de reacción lentamente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y cloruro sódico acuoso saturado y se separan las fases. Se secan los extractos orgánicos sin procesar sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran dando el compuesto del título sin procesar (1,55 g, cuantitativo): EM (m/e): 224,1 (M+2 -terc-butilo).

Intermedio 45

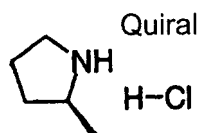
Éter terc-butílico del ácido 2S-metil-pirrolidina-1-carboxílico



Se añade lentamente trietilborohidruro de litio (1 M en THF, 17 ml, 17, mmol) a una solución a 0°C de éster terc-butílico del ácido 2R-metanosulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico (1,6 g, 5,73 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua y se lava sucesivamente con HCl 0,1 N y salmuera. Se secan los extractos orgánicos sin procesar sobre MgSO₄, se filtran y se concentran produciendo el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,930 g, 88%). 400 MHz RMN (CDCl₃) δ 3,83 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), y 1,2 (d, J = 8 Hz, 3H).

Intermedio 46

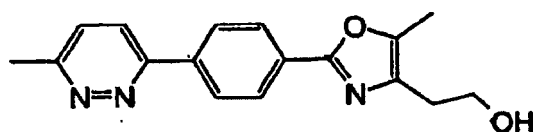
2S-Metil-pirrolidina; clorhidrato



Se añade HCl 1 N en éter a éster terc-butílico del ácido 2S-metil-pirrolidina-1-carboxílico neto (0,930 g, 5,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 1 hora y después se concentra produciendo un sólido oleoso. El sólido se tritura con éter dietílico y se seca dando (0,109 g, 18%) del compuesto del título. 400 MHz RMN (Metanol-d₄) δ 3,67 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,25 (m, 1H) 2,1 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), y 1,43 (d, J = 8 Hz, 3H).

Intermedio 47

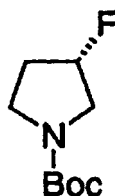
2-{5-Metil-2-[4-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol



A una solución en agitación de 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-etanol (0,314 g, 0,952 mmol) (véase el Intermedio 3), 3-yodo-6-metil-piridazina (0,178 g, 0,810 mmol) [N° CAS 1618-47-9] y complejo [1,1 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con CH₂Cl₂ (1:1) (0,02 g, 0,024 mmol) en 10 ml de dioxano se le añade carbonato sódico acuoso (2 M, 1,22 ml) y la reacción se realiza sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 proporcionando después de la purificación por cromatografía radial el compuesto del título puro (0,208 g, 87%). EM (m/e): 296,3 (M+1).

Intermedio 48

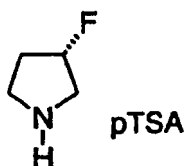
(3S)-3-Fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añade lentamente trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (2,40 ml, 13,03 mmol) a una solución de *N*-Boc-(*R*)-(-)-3-pirrolidinol (2,00 g, 10,86 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml), a -78°C y en atmósfera de nitrógeno. Se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se añade cuidadosamente una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (saturada, 20 ml) y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se concentran al vacío, después se purifican usando cromatografía ultrarrápida automática (ISCO® System, columna Redisep® de SiO₂ 120 g; gradiente de elución de acetato de etilo al 0-40% en ciclohexano durante 30 minutos a 85 ml/min) dando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (1,67 g); EM (m/e): 212 (M+23).

Intermedio 49

4-Metilbencenosulfonato de (3S)-3-fluoropirrolidina (sal)

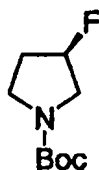


Se añade ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,50 g, 2,64 mmol) a (3S)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (véase el Intermedio 48) (0,50 g, 2,64 mmol) en etanol (5 ml) a temperatura ambiente. Se agita la solución resultante durante una noche. Se concentra la mezcla de reacción al vacío para retirar el disolvente y los subproductos dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,65 g); EM (m/e): 90(M+1).

ES 2 325 865 T3

Intermedio 50

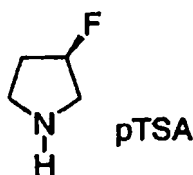
(3*R*)-3-Fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se prepara usando el procedimiento del Intermedio 48 con *N*-Boc-(*S*)-(+)-3-pirrolidinol (0,50 g, 2,67 mmol), trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (0,59 ml, 3,20 mmol) y diclorometano anhidro (4 ml) dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,36 g): EM (m/e): 212(M+23).

Intermedio 51

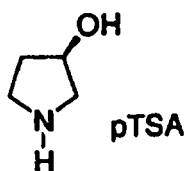
4-Metilbencenosulfonato de (3*R*)-3-fluoropirrolidina (*sal*)



Se prepara usando el procedimiento del Intermedio 49 con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,356 g, 1,87 mmol), (3*R*)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (véase el Intermedio 50) (0,353 g, 1,87 mmol) y etanol (2 ml) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,478 g): EM (m/e): 90(M+1).

Intermedio 52

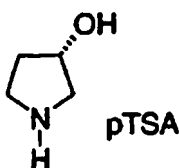
4-Metilbencenosulfonato de (3*R*)-pirrolidin-3-ol (*sal*)



Se prepara usando el procedimiento del Intermedio 49 con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,255 g, 1,34 mmol), *N*-Boc-(*R*)-(-)-3-pirrolidinol (0,251 g, 1,34 mmol) y etanol (5 ml) dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (0,34 g): EM (m/e): 88(M+1).

Intermedio 53

4-Metilbencenosulfonato de (3*S*)-pirrolidin-3-ol (*sal*)

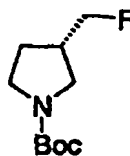


Se prepara usando el procedimiento del Intermedio 49 con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,254 g, 1,34 mmol), *N*-Boc-(*S*)-(+)-3-pirrolidinol (0,250 g, 1,34 mmol) y etanol (2 ml) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,35 g): EM (m/e): 88(M+1).

ES 2 325 865 T3

Intermedio 54

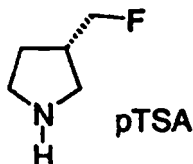
(3S)-3-(Fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se prepara usando el procedimiento del Intermedio 48 con (*S*)-*N*-Boc-(*S*)-pirrolidina-3-metanol (0,50 g, 2,48 mmol), trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (0,55 ml, 2,98 mmol) y diclorometano anhidro (2,5 ml) dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,17 g): EM (m/e): 226 (M+23).

Intermedio 55

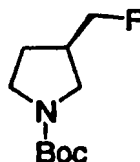
4-Metilbencenosulfonato de (*3S*)-3-(fluorometil)pirrolidina (*sal*)



Se prepara usando el procedimiento del Intermedio 49 con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,14 g, 0,74 mmol), (*3S*)-3-(fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (véase el Intermedio 54) (0,15 g, 0,74 mmol) y etanol (2 ml) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,20 g): EM (m/e): 104 (M+1).

Intermedio 56

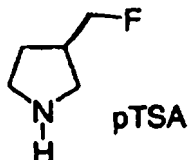
(3R)-3-(Fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se prepara usando el procedimiento del Intermedio 48 con (*R*)-*N*-Boc-pirrolidina-3-metanol (0,50 g, 2,48 mmol), trifluoruro de [bis (2-metoxietil)amino]azufre (0,55 ml, 2,98 mmol) y diclorometano anhidro (2,5 ml) dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,34 g): EM (m/e): 226 (M+23).

Intermedio 57

4-Metilbencenosulfonato de (*3R*)-3-(fluorometil)pirrolidina (*sal*)

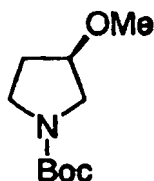


Se prepara usando el procedimiento del Intermedio 49 con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,304 g, 1,87 mmol), (*3R*)-3-(fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (véase el Intermedio 56) (0,325 g, 1,87 mmol) y etanol (2 ml) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,421 g): EM (m/e): 104 (M+1).

ES 2 325 865 T3

Intermedio 58

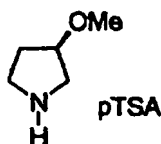
(3R)-3-Metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3R)-3-metoxipirrolidina



Se añade hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 0,048 g, 1,20 mmol) a una solución de *N*-Boc-(*R*)-(-)-3-pirrolidinol (0,20 g, 1,09 mmol), en atmósfera de nitrógeno. Se deja agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añade yoduro de metilo (0,10 ml, 1,64 mmol). Se agita la mezcla durante 2 días, después se añade metanol (10 ml). Se carga la solución de metanol en una columna Isolute® SCX-2 (5 g). Se lava la columna con metanol, después se concentra esta fracción de metanol al vacío dando un aceite naranja/rojo (0,42 g) que contiene aceite de la dispersión de hidruro sódico y los compuestos del título: EM (m/e): 102(M+1).

Intermedio 59

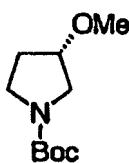
4-Metilbencenosulfonato de (3R)-3-metoxipirrolidina (sal)



Se prepara usando el procedimiento del Intermedio 49 con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,207 g, 1,09 mmol), (3R)-3-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo sin procesar y (3R)-3-metoxipirrolidina (véase el Intermedio 58) (0,42 g, 1,09 mmol) y etanol (2 ml) dando el compuesto del título en forma de un sólido rojo (0,42 g): EM (m/e): 102 (M+1).

Intermedio 60

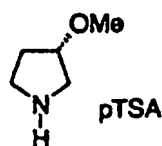
(3S)-3-Metoxipirrolidina-1-carboxilato del *terc*-butilo y (3S)-3-metoxipirrolidina



Se prepara usando el procedimiento del Intermedio 58 usando hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 0,048 g, 1,20 mmol), *N*-Boc-(*S*)-3-pirrolidinol (0,20 g, 1,09 mmol) y yoduro de metilo (0,10 ml, 1,64 mmol) dando un aceite naranja oscuro (0,50 g) que contiene aceite de la dispersión de hidruro sódico y los compuestos del título: EM (m/e): 102(M+1).

Intermedio 61

4-Metilbencenosulfonato de (3S)-3-metoxipirrolidina (sal)



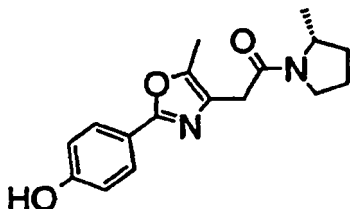
Se prepara usando el procedimiento del Intermedio 49 con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,207 g, 1,09 mmol), (3S)-3-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo sin procesar (véase el Intermedio 60) (0,50 g, 1,09 mmol)

ES 2 325 865 T3

y etanol (2 ml) dando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja oscuro (0,42 g): EM (m/e): 102 (M+1).

5 Intermedio 62

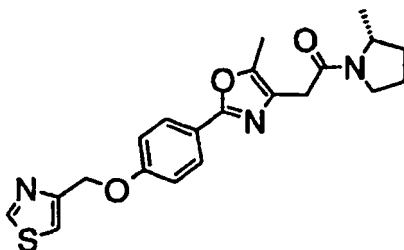
2-[2-(4-Hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 56 a partir de 2-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Intermedio 18). EM (ES+) 301,2

25 Intermedio 63

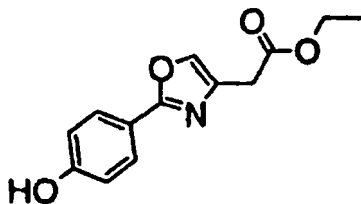
1-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-2-{5-metil-2-[4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etanona



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Intermedio 16 a partir de 2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Intermedio 62) y clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol excepto que también se añade KI (1,5 equiv.). EM (ES+) 398,3

45 Intermedio 64

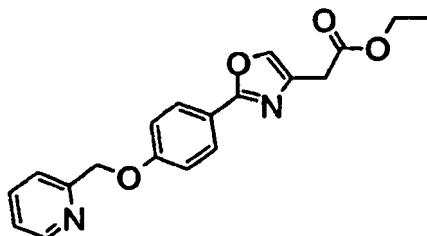
Éster etílico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-oxazol-4-il]-acético



Se calienta una mezcla de 4-hidroxibenzamida (25,2 g, 0,18 mol) y cloroacetoacetato de etilo (90 ml) a 110°C. Después de 1 h, se añade más cloroacetoacetato de etilo (30 ml), y se continúa calentando durante 3 h más. La mezcla se enfría a aproximadamente 60°C, y se añade MeOH. La mezcla se filtra y se seca produciendo el compuesto del título (36,6 g, 80%) en forma de un sólido blanquecino. EM (m/e): 248,3 (M+1)

Intermedio 65

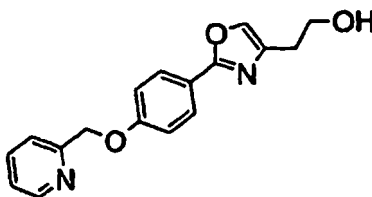
Éster etílico del ácido {2-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-acético



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Intermedio 16 a partir de éster etílico del ácido [2-(4-hidroxifenil)-oxazol-4-il]-acético (véase el Intermedio 64) y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina. EM (m/e): 339,2 (M+1)

Intermedio 66

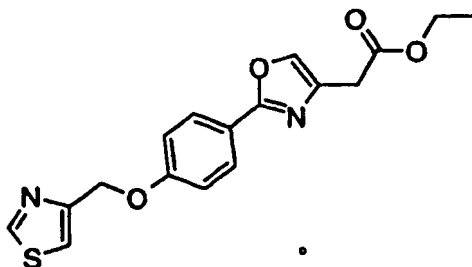
2-{2-[4-(Piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 55 a partir de éster etílico del ácido {2-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-acético (véase el Intermedio 65). El material sin procesar se purifica por cromatografía ultrarrápida (40 g de SiO₂, eluyente MeOH del 1% al 10%/CH₂Cl₂). EM (m/e): 297,2 (M+1)

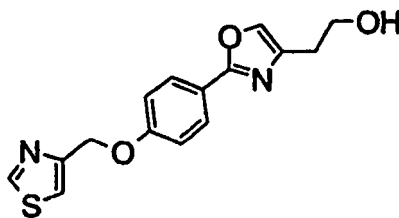
Intermedio 67

Éster etílico del ácido {2-[4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-acético



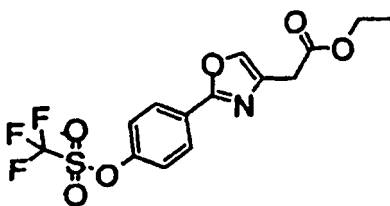
El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Intermedio 16 a partir de éster etílico del ácido [2-(4-hidroxifenil)-oxazol-4-il]-acético (véase el Intermedio 64) y clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol excepto que también se añade KI (2 equiv.). EM (m/e): 345,2 (M+1)

Intermedio 68

2-[2-[4-(Tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il]-etanol

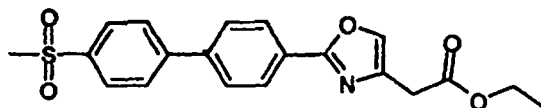
El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 55 a partir de éster etílico del ácido {2-[4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-acético (véase el Intermedio 67). El material sin procesar se purifica por cromatografía ultrarrápida (12 g de SiO₂, eluyente MeOH del 1% al 10%/CH₂Cl₂). EM (m/e): 303,2 (M+1)

Intermedio 69

Éster etílico del ácido [2-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-oxazol-4-il]-acético

A una mezcla de éster etílico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-oxazol-4-il]-acético (véase el Intermedio 64) (1,0 g, 4 mmol) y trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0°C se le añade anhídrido trifluorometanosulfónico (0,71 ml, 4,2 mmol). El baño de refrigeración se retira, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y NaHCO₃ Sat. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (40 g de SiO₂, eluyente EtOAc del 5% al 50%/hexano) produciendo 0,83 g (55%) del compuesto del título. EM (m/e): 380,2 (M+1)

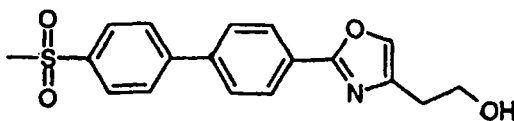
Intermedio 70

Éster etílico del ácido [2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-oxazol-4-il]-acético

Se calienta una suspensión de éster etílico del ácido [2-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-oxazol-4-il]-acético (véase el Intermedio 69) (0,83 g, 2,2 mmol), ácido 4-(metanosulfonil)fenilborónico (0,48 g, 2,4 mmol), trifenilfosfina (69 mg, 0,26 mmol), fluoruro de cesio (0,67 g, 4,4 mmol) y acetato de paladio (15 mg, 0,066 mmol) en DMF (10 ml) a 110°C durante 24 h. La suspensión se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se reparte entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (40 g de SiO₂, eluyente EtOAc del 20% al 80%/hexano) produciendo el compuesto del título (0,10 g, 12%). EM (m/e): 386,2 (M+1)

Intermedio 71

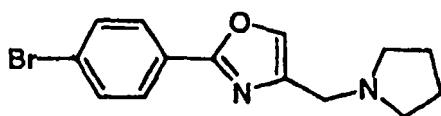
2-[2-(4'-Metanosulfonyl-bifenil-4-il)-oxazol-4-il]-etanol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 55 a partir de éster etílico del ácido [2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-oxazol-4-il]-acético (véase el Intermedio 70). EM (m/e): 344,3 (M+1)

Ejemplo 1

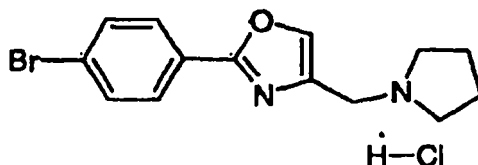
2-(4-Bromo-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol



Se disuelven 2-(4-bromo-fenil)-4-clorometil-oxazol (véase el Intermedio 1) (0,321 g, 1,18 mmol), y pirrolidina (0,639 g, 9,0 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se concentra en un aceite y se vuelve a disolver en éter dietílico que se lava con bicarbonato sódico acuoso, agua, se separa y se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra en un aceite oscuro. El aceite se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (NH₃ 2 M al 2% en MeOH/diclorometano) dando 0,185 g del compuesto del título. EM (m/e) (⁸¹Br): 309,1 (M+1)

Ejemplo 2

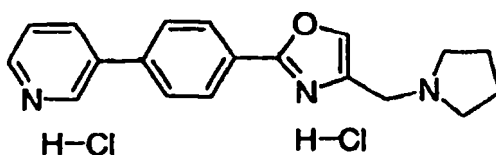
2-(4-Bromo-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol; clorhidrato



La base libre del compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 sin cromatografía. La base libre sin procesar se trata con HCl 1 M en éter dietílico y los sólidos resultantes se disuelven en una cantidad mínima de diclorometano. Se añade éter dietílico y el precipitado marrón se retira por filtración. Al filtrado se le añade éter dietílico/hexano 1:1 precipitando el compuesto del título en forma de un sólido castaño claro. EM (m/e) (⁸¹Br): 309,1 (M+1)

Ejemplo 3

3-[4-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-fenil]-piridina; diclorhidrato



Etapa A

Se colocan 2-(4-bromo-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol (véase el Ejemplo 1) (0,174 g, 0,57 mmol), ácido 3-piridil-borónico (0,184 g, 1,5 mmol), di-trifenilfosfina de dicloropaladio (0,060 g, 0,086 mmol), fluoruro de cesio (0,866 g, 5,7 mmol) y 6 ml de acetonitrilo en un tubo de microondas CEM de 10 ml. El tubo se coloca en un reactor

ES 2 325 865 T3

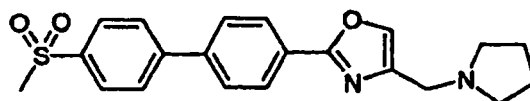
microondas CEM durante 30 minutos a 140°C, 861,61 kPa (125 psi), y 75 vatios de potencia. La mezcla se enfría y se concentra a un residuo oscuro que se purifica por cromatografía radial sobre gel de sílice (NH₃ 2 M al 1% en MeOH/diclorometano) dando 0,015 g de la base libre del compuesto del título.

Etapa B

La base libre se disuelve en 1 ml de diclorometano y se añaden 0,20 ml de una solución de HCl 1 M en éter dietílico precipitando 0,018 g del compuesto del título puro. EM (m/e): 306,1 (M+1)

Ejemplo 4

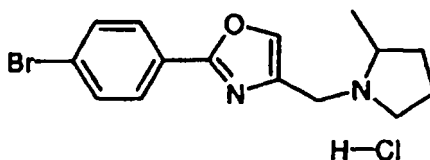
2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol



Se colocan clorhidrato de 2-(4-bromo-fenil-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol (véase el Ejemplo 2) (0,151 g, 0,439 mmol), ácido 4-metilsulfonilfenilborónico (0,132 g, 0,66 mmol), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0,010 g, 0,009 mmol), carbonato sódico acuoso (2 M, 0,88 ml, 1,76 mmol) y 7 ml de dioxano en un tubo de microondas CEM de 10 ml. El tubo se coloca en un reactor microondas CEM durante 30 minutos a 90°C, 172,32 kPa (25 psi), y 45 vatios de potencia. La mezcla se enfría y se concentra a un residuo oscuro que se purifica por cromatografía radial sobre gel de sílice (NH₃ 2 M al 1% en MeOH/diclorometano) dando 0,125 g del compuesto del título. EM (m/e): 383,1 (M+1)

Ejemplo 5

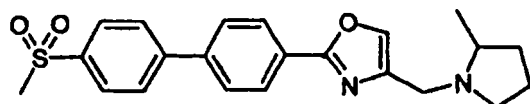
(+/-)-2-(4-Bromo-fenil)-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol; clorhidrato



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2 usando 2-(4-bromo-fenil)-4-clorometil-oxazol (véase el Intermedio 1) y 2-metilpirrolidina racémica [N° CAS 765-38-8]. EM (m/e) (⁸¹Br): 323,1 (M+1)

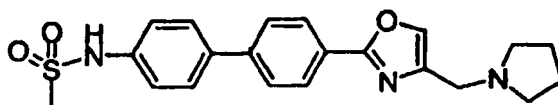
Ejemplo 6

(+/-)-2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol



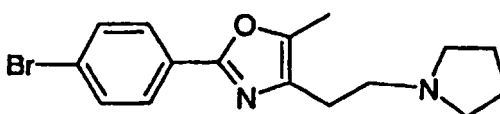
El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 usando ácido 4-metilsulfonilfenilborónico y (+/-)-2-(4-bromo-fenil)-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol; clorhidrato (véase el Ejemplo 5). EM (m/e) 397,1 (M+1)

Ejemplo 7

N-[4'-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-bifenil-4-il]-metanosulfonamida

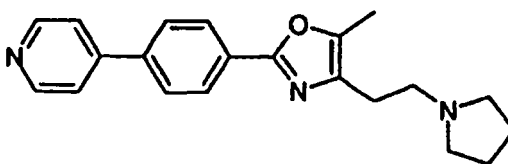
El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 usando ácido 4-(metilsulfonilamino)fenilborónico y 2-(4-bromo-fenil-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol; clorhidrato (véase el Ejemplo 2). EM (m/e) 398,2 (M+1)

Ejemplo 8

2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol

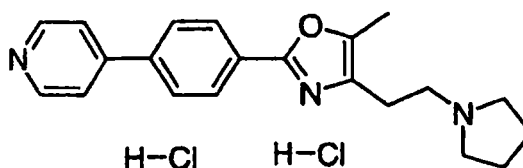
Se disuelve 2-(4-bromofenil)-5-metil-oxazoletanol (10,0 g, 35,44 mmol) [que se obtiene por el procedimiento de D. Brooks, J. Med. Chem., 2001, 44, 2061-2064 o véase el documento WO 0116120], trietilamina (5,4 ml, 38,6 mmol), y cloruro de metanosulfonilo (3,0 ml, 38,6 mmol) en 200 ml de diclorometano y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se concentra a un residuo castaño y se vuelve a disolver en 100 ml de tetrahidrofurano. Se añade pirrolidina (32,2 ml, 386 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. La reacción se concentra y se vuelve a disolver en acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra proporcionando el compuesto del título (11,87 g, rendimiento del 99,9%). EM (m/e) (⁸¹Br): 337,0 (M+1)

Ejemplo 9

4-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina

Se disuelven 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol (véase el Ejemplo 8) (7,23 g, 21,57 mmol), ácido 4-piridilborónico (3,98 g, 32,35 mmol), [complejo 1,1 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con CH₂Cl₂ (1:1) (0,616 g, 0,755 mmol), y carbonato sódico acuoso (2 M, 40 ml) en 200 ml de dioxano y se calienta a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se concentra a un residuo oscuro y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: NH₃ 2 M al 3-6% en MeOH/diclorometano) proporcionando el compuesto del título (5,94 g, rendimiento del 82,5%). EM (m/e): 334,2 (M+1)

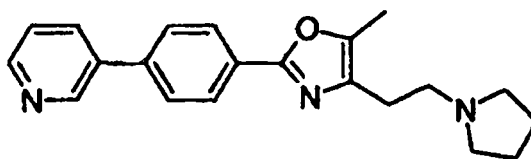
Ejemplo 10

4-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina: diclorhidrato

El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa B usando 4-{4-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina (véase el Ejemplo 9). EM (m/e): 334,2 (M+1)

Ejemplo 11

3-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina



El compuesto del título se prepara por cualquiera de los siguientes procedimientos:

Procedimiento A

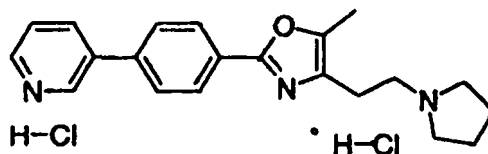
Usando 2-[5-metil-2-(4-piridin-3-il-fenil)-oxazol-4-il]-etanol (véase el Intermedio 2), se prepara el compuesto del título sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8. EM (m/e): 334,2 (M+1)

Procedimiento B

El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 usando 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol (véase el Ejemplo 8) y ácido 3-piridilborónico. EM (m/e): 334,2 (M+1)

Ejemplo 12

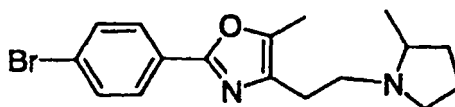
3-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina: diclorhidrato



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa B usando 3-{4-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina (véase el Ejemplo 11). EM (m/e): 334,2 (M+1)

Ejemplo 13

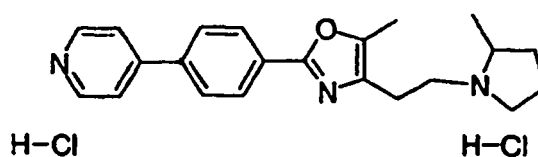
(+/-)-2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 usando 2-metilpirrolidina racémica. EM (m/e): 334,2 (M+1)

Ejemplo 14

(+/-)-4-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)piridina: diclorhidrato



La base libre del compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 usando (+/-)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (véase el Ejemplo 13) y ácido 4-

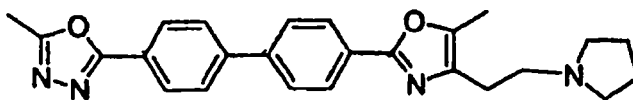
ES 2 325 865 T3

piridilborónico. La base libre se convierte en la sal diclorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa B proporcionando el compuesto del título. EM (m/e): 348,3 (M+1)

5 Ejemplo 15

2-Metil-5-{4'-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-bifenil-4-il}-[1,3,4]oxadiazol

10



15

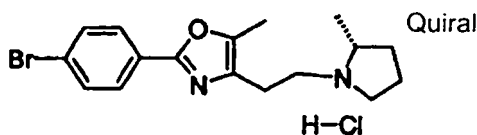
El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 usando 2-{5-metil-2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 4). EM (m/e): 415,3 (M+1)

Ejemplo 16

20

2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol; clorhidrato

25



30

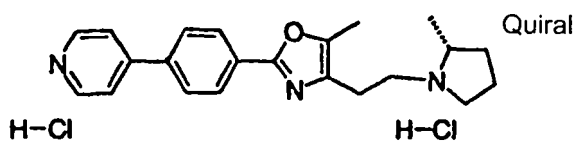
Se disuelven 2-(4-bromofenil)-5-metil-oxazoletanol (0,592 g, 2,1 mmol) [que se obtiene por el procedimiento de D. Brooks, J. Med. Chem., 2001, 44, 2061-2064 o véase el documento WO 0116120], trietilamina (0,316 ml, 2,27 mmol), y cloruro de metanosulfonilo (0,176 ml, 2,27 mmol) en 12 ml de diclorometano y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentra a un residuo castaño y se vuelve a disolver en 4 ml de tetrahidrofurano. Se añaden trietilamina (0,585 ml, 4,2 mmol), y 2R-metilpirrolidina; clorhidrato (véase el Intermedio 7) (0,510 g, 4,2 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 40 horas. La reacción se concentra y se vuelve a disolver en diclorometano y se lava sucesivamente con agua y bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra proporcionando la base libre del compuesto del título (0,586 g) que se convierte en el compuesto del título sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, EM (m/e): 349,1 (M+1)

40

Ejemplo 17

4-(4-{5-Metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)piridina: diclorhidrato

45



50

La base libre del compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 usando 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol; clorhidrato (véase el Ejemplo 16) y ácido 4-piridilborónico. La base libre se convierte en la sal diclorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa B proporcionando el compuesto del título. EM (m/e): 348,3 (M+1)

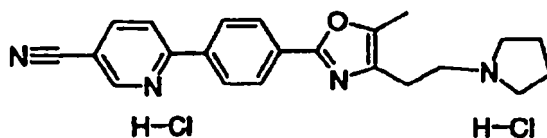
55

Ejemplo 18

60

6-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-nicotinonitrilo: diclorhidrato

65

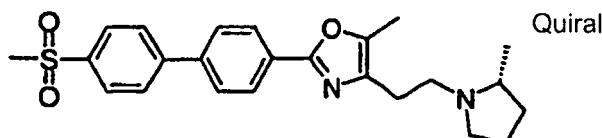


ES 2 325 865 T3

La base libre del compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 usando 5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol (véase el Intermedio 8) y 6-cloronicotinonitrilo (Alfa Aesar, N° CAS 33252-28-7). La base libre se convierte en la sal diclorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa B proporcionando el compuesto del título. EM (m/e): 359,2 (M+1)

Ejemplo 19

2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



El compuesto del título se prepara por cualquiera de los siguientes procedimientos:

Procedimiento A

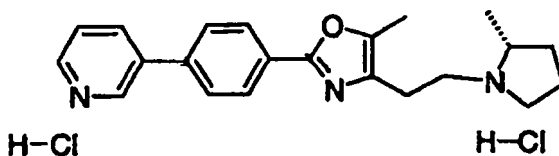
Usando 2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (véase el Intermedio 9) se prepara el compuesto del título sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16. EM (m/e) 425,2 (M+1)

Procedimiento B

El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 usando 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol; clorhidrato (véase el Ejemplo 16) y ácido 4-metil-sulfonilfenilborónico. EM (m/e): 425,2 (M+1)

Ejemplo 20

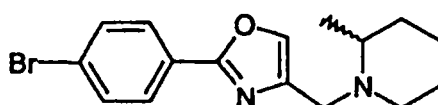
3-(4-{5-Metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina: diclorhidrato



La base libre del compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 usando (+/-)-2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (véase el Ejemplo 13) y ácido 3-piridilborónico. La base libre se convierte en la sal diclorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa B proporcionando el compuesto del título. EM (m/e): 348,3 (M+1)

Ejemplo 21

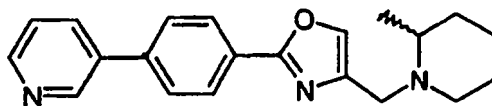
(+/-)-1-[2-(4-Bromo-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-piperidina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16 usando 2-(4-bromo-fenil)-4-clorometil-oxazol (véase el Intermedio 1) y 2-metilpiperidina. EM (m/e): 336,2 (M+1)

Ejemplo 22

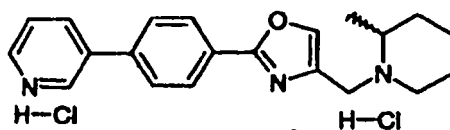
(+/-)-3-{4-[4-(2-Metil-piperidin-1-ilmetil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina



Se colocan 1-[2-(4-bromo-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-piperidina (véase el Ejemplo 21) (1,0 mmol; N96-A03858-154), ácido 3-piridilborónico (1,2 mmol), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0,044 mmol), carbonato sódico acuoso 2 M (3 mmol) y dioxano (0,1 M) en un recipiente de reactor microondas con un barra agitadora. Se procesa la reacción en un reactor microondas CEM a 90°C con 30 W de potencia y refrigerando durante 30 minutos. Después de este tiempo, se realiza un tratamiento acuoso y se purifica mediante cromatografía radial eluyendo con amoníaco 2 M en metanol y diclorometano proporcionando el compuesto del título. EM (m/e): 334,2 (M+1)

Ejemplo 23

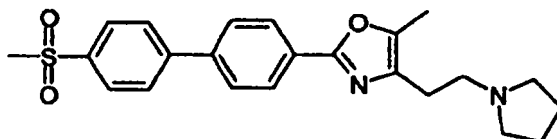
Sal diclorhidrato de (+/-)-3-{4-[4-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina



Se disuelve 3-{4-[4-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina (véase el Ejemplo 22) en una cantidad mínima de diclorometano y se añade ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico hasta que la solución está turbia. Se añade hexano y se concentra al vacío produciendo el compuesto del título. EM (m/e): 334,1 (M+1)

Ejemplo 24

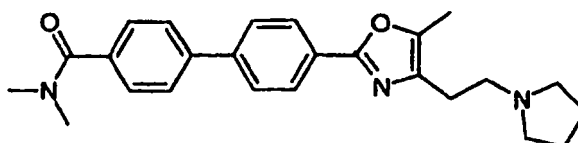
2-(4'-Metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol



Partiendo con 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol (véase el Ejemplo 8) y ácido 4-metil-sulfonylfenilborónico, se sigue un procedimiento significativamente análogo al encontrado en el Ejemplo 22 dando el compuesto del título. EM (m/e): 411,2 (M+1)

Ejemplo 25

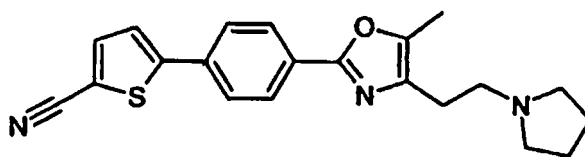
Dimetilamida del ácido 4'-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-bifenil-4-carboxílico



Partiendo con 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol (véase el Ejemplo 8) y ácido 4-(N,N-dimetilcarbamoyl)fenilborónico, se sigue un procedimiento significativamente análogo al encontrado en el Ejemplo 22 dando el compuesto del título. EM (m/e): 404,3 (M+1)

Ejemplo 26

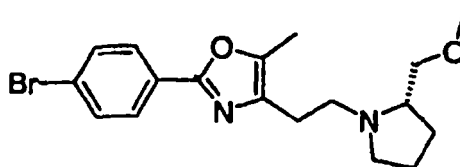
5-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-tiofeno-2-carbonitrilo



Partiendo con 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol (véase el Ejemplo 8) y ácido 4-cianotiofenoborónico, se sigue un procedimiento significativamente análogo al encontrado en el Ejemplo 22 dando el compuesto del título. EM (m/e): 364,2 (M+1)

Ejemplo 27

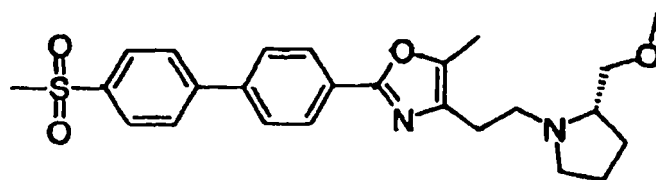
2-(4-Bromo-fenil)-4-[2-(S)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol



El compuesto del título se prepara significativamente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 usando 2-(4-bromofenil)-5-metil-oxazoletanol [que se obtiene por el procedimiento de D. Brooks, J. Med. Chem., 2001, 44, 2061-2064 o véase el documento WO 0116120] y (S)-(+)-2-metoximetilpirrolidina. EM (m/e) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): 379,2/381,2 (M+1)

Ejemplo 28

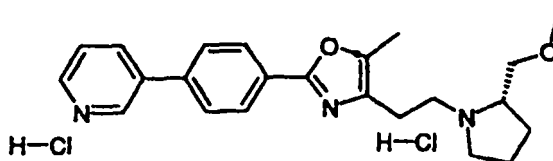
2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[2-(S)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol



Partiendo con 2-(4-bromo-fenil)-4-[2-(S)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol (véase el Ejemplo 27) y ácido 4-metilsulfonilfenilborónico, se sigue un procedimiento significativamente análogo al del Ejemplo 22 dando el compuesto del título. EM (m/e): 455,2 (M+1)

Ejemplo 29

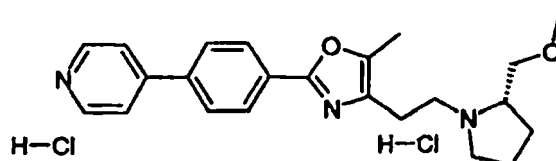
Sal diclorhidrato de 3-(4-[4-[2-(S)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol-2-il]-fenil)-piridina



Partiendo con 2-(4-bromo-fenil)-4-[2-(S)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol (véase el Ejemplo 27) y ácido 3-piridilborónico, se siguen procedimientos significativamente análogos a los encontrados en el Ejemplo 22 dando la base libre del compuesto del título. La base libre se convierte en el compuesto del título significativamente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23. EM (m/e): 378,3 (M+1)

Ejemplo 30

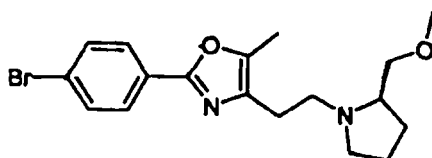
Sal diclorhidrato de 4-(4-{4-[2-(S)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol-2-il}-fenil)-piridina



Partiendo con 2-(4-bromo-fenil)-4-[2-(S)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol (véase el Ejemplo 27) y ácido 4-piridilborónico, se siguen procedimientos significativamente análogos al Ejemplo 22 dando la base libre del compuesto del título. La base libre se convierte en el compuesto del título significativamente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23. EM (m/e): 378,3 (M+1)

Ejemplo 31

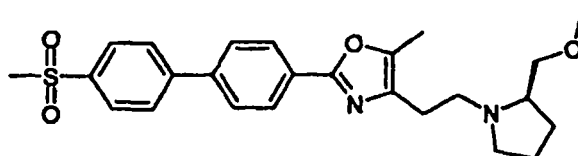
2-(4-Bromo-fenil)-4-[2-(R)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol



El compuesto del título se prepara significativamente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 usando 2-(4-bromofenil)-5-metil-oxazoletanol [que se obtiene por el procedimiento de D. Brooks, J. Med. Chem., 2001, 44, 2061-2064 o véase el documento WO 0116120] y (R)-(-)-2-metoximetilpirrolidina. EM (m/e) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): 379,2/381,2 (M+1)

Ejemplo 32

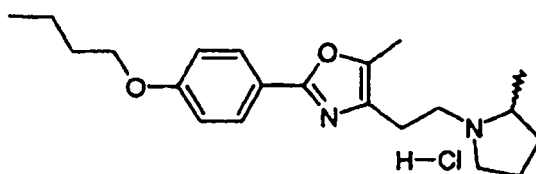
2-(4'-Metanosulfonyl-bifenil-4-il)-4-[2-(R)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol



Partiendo con 2-(4-bromo-fenil)-4-[2-(R)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol (véase el Ejemplo 31) y ácido 4-metilsulfonylfenilborónico, se sigue un procedimiento significativamente análogo al encontrado en el Ejemplo 22 dando el compuesto del título. EM (m/e): 455,2 (M+1)

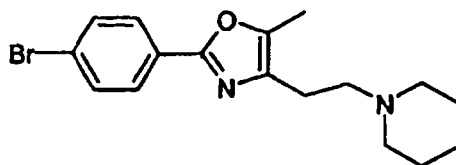
Ejemplo 33

Sal clorhidrato de (+/-)-2-(4-butoxi-fenil)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



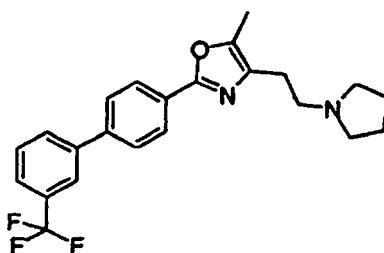
Partiendo con 2-[2-(4-butoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico [CAS 478540-91-9] y 2-metilpirrolidina racémica, se sigue un procedimiento significativamente análogo al Ejemplo 8 proporcionando la base libre del compuesto del título. La base libre se convierte en el compuesto del título significativamente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23. EM (m/e): 343,3 (M+1)

Ejemplo 34

1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina

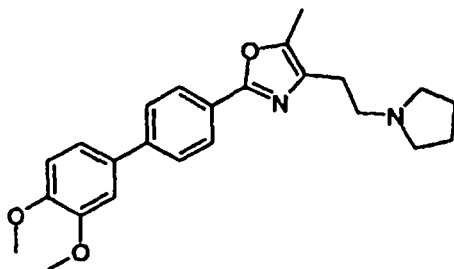
a) Se añade piperidina (3,04 g, 36,11 mmol) a una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (véase el Intermedio 13) (1,3 g, 3,61 mmol) en THF anhidro (15 ml). La reacción se lleva a reflujo durante una noche y se enfría. Se lava el material orgánico con HCl 1 N (50 ml) y se extrae la fase acuosa con éter dietílico (2 x 50 ml). Se añade NaOH 5 N a la fase acuosa (pH >10) y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se secan los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto sin procesar sobre gel de sílice, eluyendo con NH₃ 2 N al 5% en metanol/diclorometano dando 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina (0,944 g, 75%).

Ejemplo 35

5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(3'-trifluorometil-bifenil-4-il)-oxazol

A una solución agitada de 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol (100 mg, 0,299 mmol), carbonato sódico (94,9 mg, 0,895 mmol) y ácido 3-trifluorometilbencenoborónico (284 mg, 1,49 mmol) en tolueno (5 ml), agua (1 ml) y etanol (1,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (34,5 mg, 0,030 mmol). La reacción después se calienta a reflujo durante 48 h. La reacción se deja enfriar y se une a un cartucho SCX-2 (5 g). El cartucho se lava con un volumen de cartucho de dimetilformamida y dos volúmenes de metanol. El producto se eluye usando amoníaco 2 M en metanol. La solución de amoníaco/metanol se evapora en un Genevac® HT4. La muestra se purifica adicionalmente por EMCL-prep. Las fracciones de acetonitrilo/agua resultantes se combinan y se evaporan usando un Genevac® HT4 dando 77,7 mg de un aceite incoloro (65%). EM (m/e): 401,2 (M+1)

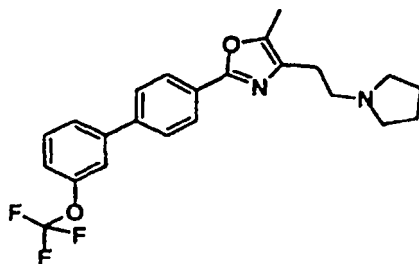
Ejemplo 36

2-(3',4'-Dimetoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol

El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 35 partiendo de ácido 3,4-dimetoxibencenoborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 393,2 (M+1)

Ejemplo 37

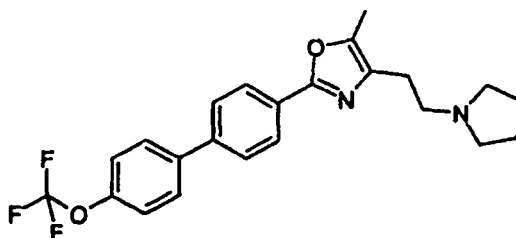
5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(3'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 35 partiendo de ácido 3-trifluorometoxibencenoborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 417,1 (M+1)

Ejemplo 38

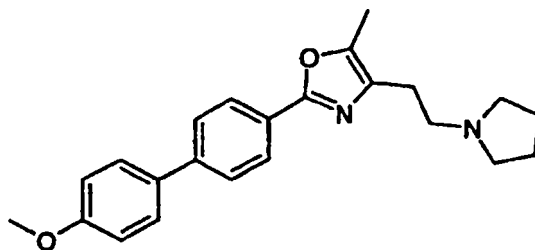
5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 35 partiendo de ácido 4-trifluorometoxibencenoborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 417,1 (M+1)

Ejemplo 39

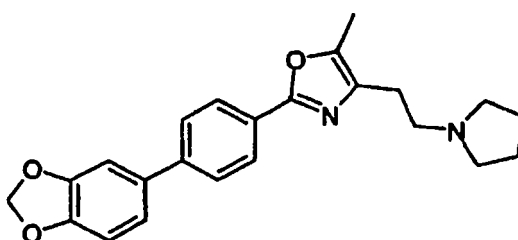
2-(4'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 35 partiendo de ácido 4-metoxi-bencenoborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 363,2 (M+1)

Ejemplo 40

2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol

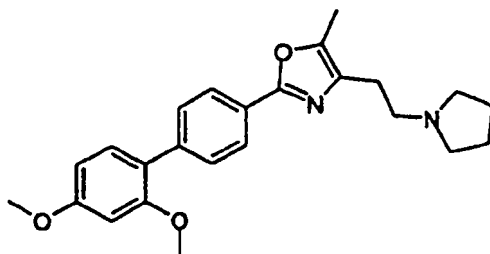


ES 2 325 865 T3

El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 35 partiendo de ácido 3,4-metilenodioxibencenoborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 377,1 (M+1)

5 Ejemplo 41

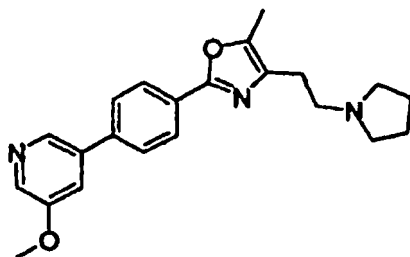
2-(2',4'-Dimetoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 35 partiendo de ácido 2,4-dimetoxibencenoborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 393,2 (M+1)

25 Ejemplo 42

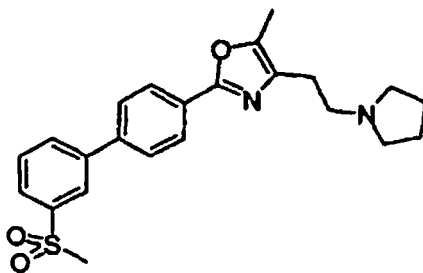
3-Metoxi-5-{4-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 35 partiendo de ácido 3-metoxipiridina-5-borónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 364,2 (M+1)

45 Ejemplo 43

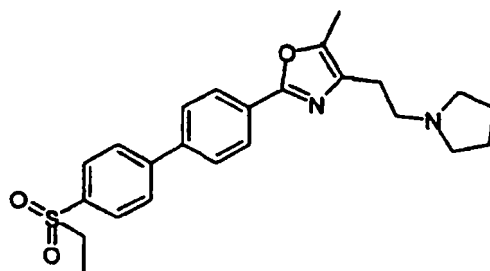
2-(3'-Metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 35 partiendo de ácido 3-metilsulfonylbencenoborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 411,1 (M+1)

Ejemplo 44

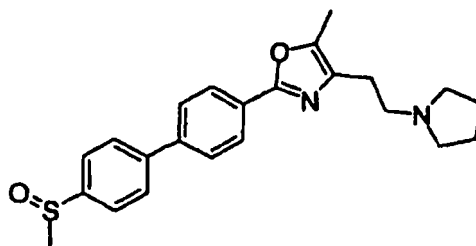
2-(4'-Etanosulfinil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 35 partiendo de ácido 4-etilsulfinilbencenoborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 425,1 (M+1)

Ejemplo 45

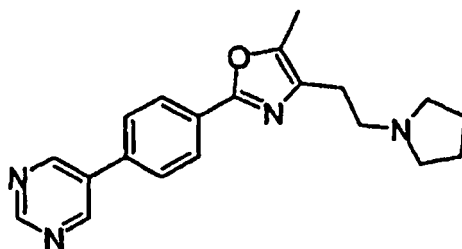
2-(4'-Metanosulfinil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol



A una solución agitada de 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol (50 mg, 0,149 mmol), carbonato sódico (47,5 mg, 0,448 mmol) y ácido 4-metilsulfinilbencenoborónico (137,3 mg, 0,75 mmol) en tolueno (2,5 ml), agua (0,75 ml) y etanol (1 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (17,2 mg, 0,015 mmol). La reacción después se calienta a reflujo durante 48 h. La reacción se deja enfriar y se une a un cartucho SCX-2 (5 g). El cartucho se lava con un volumen de cartucho de dimetilformamida y dos volúmenes de metanol. El producto se eluye usando amoniaco 2 M en metanol. La solución amoniaco/metanol se evapora en un Genevac® HT4. La muestra se purifica adicionalmente por EMCL-prep. Las fracciones de acetonitrilo/agua resultantes se combinan y se evaporan usando un Genevac® HT4 dando 17,8 mg de un aceite incoloro (30%). EM (m/e): 395,2 (M+1)

Ejemplo 46

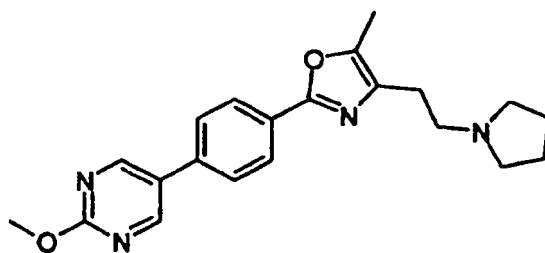
5-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-pirimidina



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 45 partiendo de ácido 5-pirimidinaborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 335,2 (M+1)

Ejemplo 47

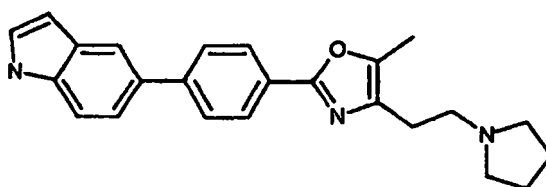
2-Metoxi-5-{4-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-pirimidina



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 45 partiendo de ácido 2-metoxi-5-pirimidinaborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 365,2 (M+1)

Ejemplo 48

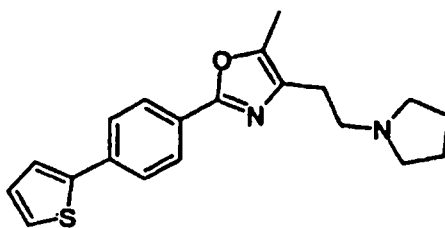
5-(4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil)-1H-indol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 45 partiendo de ácido 5-indolborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 372,2 (M+1)

Ejemplo 49

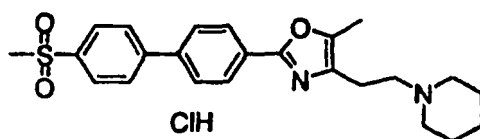
5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(4-tiofen-2-il-fenil)-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 45 partiendo de ácido 2-tiofenoborónico y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol. EM (m/e): 339,1 (M+1)

Ejemplo 50

Clorhidrato de 1-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina



b) Se añade 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina (véase el Ejemplo 34) (0,290 g, 0,830 mmol), Pd(Ph₃)₄ (0,043 g, 0,037 mmol), ácido 4-metanosulfonilfenilborónico (0,249 g, 1,25 mmol), Na₂CO₃ 2 N (2,1 ml), y 1,4-dioxano (1 ml) a un recipiente de microondas. Se somete a microondas a 30 W, 90°C durante 30-45 minutos.

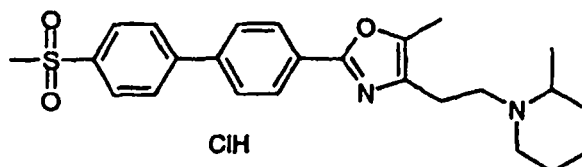
ES 2 325 865 T3

Se concentra y purifica sobre gel de sílice eluyendo con NH_3 2 N al 10% en metanol/diclorometano dando 1-{2-[2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina (0,323 g, 92%).

c) Se trata el material recuperado (0,211 g, 0,499 mmol) con HCl 1 N (523 ml, 0,523 mmol) en éter y se liofiliza dando el compuesto del título: EM (m/e): 351 (M+2).

Ejemplo 51

Clorhidrato de (+/-)-1-{2-[2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metil-piperidina



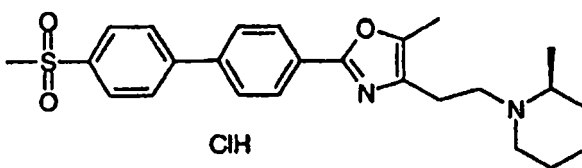
a) Se añade 2-metilpiperidina (3,55 g, 36,1 mmol) a una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (véase el Intermedio 13) (1,3 g, 3,61 mmol) en THF anhidro (15 ml). La reacción se lleva a reflujo durante una noche y se enfría. Se lava el material orgánico con HCl 1 N (50 ml) y se extrae la fase acuosa con éter dietílico (2 x 50 ml). Se añade NaOH 5 N a la fase acuosa (pH > 10) y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se secan los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran dando 1-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metilpiperidina (1,32 g, cuant.).

b) Se añade 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metilpiperidina (0,290 g, 0,798 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0,041 g, 0,035 mmol), ácido 4-metanosulfonylfenilborónico (0,240 g, 1,20 mmol), Na_2CO_3 2 N (1,98 ml), y 1,4-dioxano (1 ml) a un recipiente de microondas. Se somete a microondas a 30 W, 90°C durante 30-45 minutos. Se concentra y se purifica sobre gel de sílice eluyendo con NH_3 2 N al 10% en metanol/diclorometano dando 1-{2-[2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metilpiperidina (0,120 g, 34%).

c) El material recuperado (0,095 g, 0,218 mmol) se trata con HCl 1 N (228 ml, 0,288 mmol) en éter y se liofiliza dando el compuesto del título: EM (m/e): 365 (M+2).

Ejemplo 52

Clorhidrato de 1-{2-[2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2S-metilpiperidina



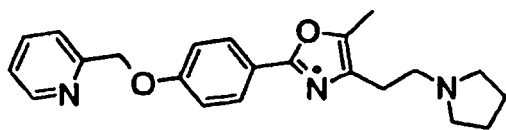
a) Se añade S-2-metilpiperidina (1,0 g, 10,19 mmol) a una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (véase el Intermedio 13) (1,28 g, 3,55 mmol) en THF anhidro (15 ml). La reacción se lleva a reflujo durante una noche y se enfría. Se lava el material orgánico con HCl 1 N (50 ml) y se extrae la fase acuosa con éter dietílico (2 x 50 ml). Se añade NaOH 5 N a la fase acuosa (pH > 10) y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se secan los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran dando 1-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-S-2-metilpiperidina (0,315 g, 25%).

b) Se añade 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-S-2-metilpiperidina (0,315 g, 0,867 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0,044 g, 0,038 mmol), ácido 4-metanosulfonylfenilborónico (0,260 g, 1,30 mmol), Na_2CO_3 2 N (2,20 ml), y 1,4-dioxano (1,5 ml) a un recipiente de microondas. Se somete a microondas a 30 W, 90°C durante 30-45 minutos. Se añade diclorometano (10 ml) y agua (5 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano (15 ml). Se lavan los extractos orgánicos con cloruro sódico saturado. Se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. Se precipitan en acetato de etilo/hexanos dando 1-{2-[2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-S-2-metilpiperidina (0,264 g, 69%).

c) El material recuperado (0,264 g, 0,605 mmol) se trata con HCl 1 N (635 ml, 0,635 mmol) en éter y se liofiliza dando el compuesto del título: EM (m/e): 365 (M+2).

Ejemplo 53

2-[4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenoximetil]-piridina

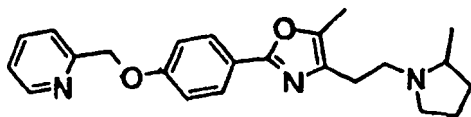


A una mezcla de 2-{5-metil-2-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol (0,264 g, 0,85 mmol) y trietilamina (0,154 ml, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0°C se le añade cloruro de metanosulfonilo (0,077 ml, 1,0 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. La mezcla se concentra proporcionando 2-{5-metil-2-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etil éster del ácido metanosulfónico, que se usa sin purificación. EM (m/e): 389 (M+1)

Se calienta a reflujo una mezcla de 2-{5-metil-2-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etil éster del ácido metanosulfónico (0,85 mmol) y pirrolidina (0,71 ml, 8,5 mmol) en THF (4 ml) durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x) y la fase orgánica combinada se lava con salmuera y se seca (NaSO₄). Después de retirar el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida [40 g de SiO₂, eluyente CH₂Cl₂ al 20% (NH₃ 2 M al 10% en MeOH/CH₂Cl₂ al 90%):80% hasta CH₂Cl₂ al 70% (NH₃ 2 M al 10% en MeOH/CH₂Cl₂ al 90%):30%] produciendo el compuesto del título. EM (m/e): 364,2 (M+1)

Ejemplo 54

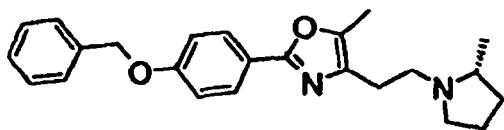
(+/-)-2-[4-[5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il]-fenoximetil]-piridina



Se prepara 2-[4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil]-piridina de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 53 a partir de 2-{5-metil-2-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol y 2-metilpirrolidina. EM (m/e): 378,3 (M+1)

Ejemplo 55

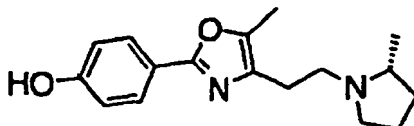
2-[4-Benciloxi-fenil]-5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



A una solución de 2-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Intermedio 18) (0,62 g, 1,6 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se le añade una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (1 M, 1,6 ml, 1,6 mmol). El baño de refrigeración se retira, y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 3,5 h. La reacción se interrumpe por la adición secuencial de agua (0,06 ml), NaOH 5 N (0,06 ml), y agua (0,18 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y se filtra. El disolvente se retira al vacío, y se obtiene el producto sin procesar (0,49 g, 81%) y se usa sin purificación. EM (m/e): 377,2 (M+1)

Ejemplo 56

2-[2-(4-Hidroxí-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona

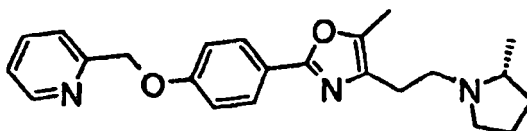


ES 2 325 865 T3

Se agita una mezcla de 2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (véase el Ejemplo 55) (0,48 g, 1,3 mmol) y Pd al 5%/C (0,046 g) en etanol absoluto (25 ml) en una atmósfera de hidrógeno (448,04 kPa (65 psi)) durante 18 h. La mezcla se filtra y se concentra proporcionando el compuesto del título (0,35 g, 94%) en forma de un aceite amarillo, que se usa sin purificación. EM (m/e): 287,3 (M+1)

Ejemplo 57

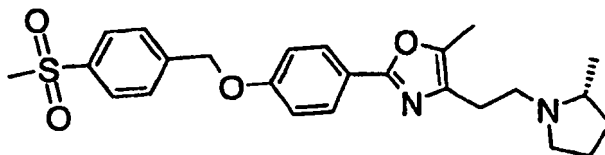
2-(4-{5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina



Se agita una mezcla de 2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Ejemplo 56) (0,35 g, 1,2 mmol), bromhidrato de 2-bromometilpiridina (0,40 g, 1,6 mmol), y Cs₂CO₃ (1,4 g, 4,3 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x) y la fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida [40 g de SiO₂, eluyente CH₂Cl₂ al 20% (NH₃ 2 M al 10% en MeOH/CH₂Cl₂ al 90%):80% hasta CH₂Cl₂ al 70% (NH₃ 2 M al 10% en MeOH/CH₂Cl₂ al 90%):30%] produciendo el compuesto del título. EM (m/e): 378,3 (M+1)

Ejemplo 58

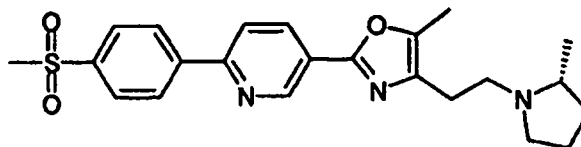
2-[4-(4-Metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



Se agita una mezcla de 2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Ejemplo 56) (0,32 g, 1,1 mmol), cloruro de 4-metilsulfonilbencilo (0,29 g, 1,4 mmol), Cs₂CO₃ (0,9 g, 2,75 mmol), y yoduro potásico (0,24 g, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x) y la fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida [40 g de SiO₂, eluyente CH₂Cl₂ al 20% (NH₃ 2 M al 10% en MeOH/CH₂Cl₂ al 90%):80% hasta CH₂Cl₂ al 70% (NH₃ 2 M al 10% en MeOH/CH₂Cl₂ al 90%):30%] produciendo el compuesto del título. EM (m/e): 455,3 (M+1)

Ejemplo 59

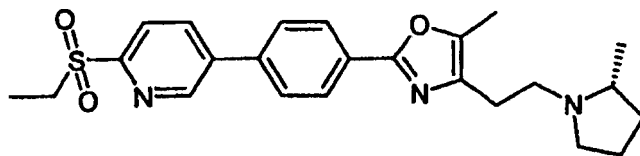
2-(4-Metanosulfonil-fenil)-5-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-piridina



A una solución en agitación de 2-[2-[6-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Intermedio 21) (1,0 mmol) en tetrahidrofurano (0,10 M) en un baño de hielo a 0°C, se le añade lentamente hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (2,0 mmol). Se retira el baño de hielo y se agita durante cuatro horas. Después de este tiempo, se realiza un tratamiento de Fieser y Fieser añadiendo agua (1 ml por gramo de LAH usado) seguido de hidróxido sódico 5 N (1 ml por gramo de LAH usado) y después agua de nuevo (3 ml por gramo de LAH usado). Se agita esto durante 18 horas y después se filtra la reacción a través de Celite®. Se lava el filtrado con diclorometano extrayendo al mismo tiempo con ácido clorhídrico 1 N. Se basifica la fase acuosa con hidróxido sódico 2 N y se extrae con diclorometano. Se concentra la fase orgánica y se purifica mediante cromatografía radial eluyendo con amoníaco 2 M en metanol y diclorometano. EM (m/e): 426,2 (M+1)

Ejemplo 60

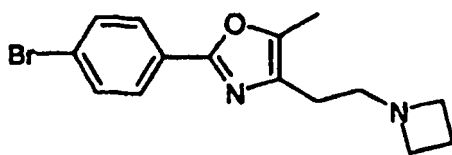
2-Etanosulfonil-5-(4-15-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il]-fenil)-piridina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16 usando 2-{2-[4-(6-etanosulfonil-piridin-3-il)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 23). EM (m/e) 440,2 (M+1)

Ejemplo 61

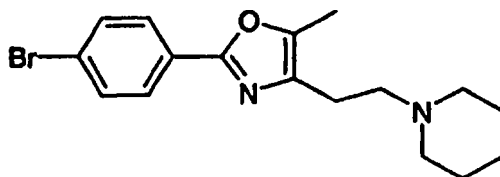
4-(2-Azetidin-1-il-etil)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol



Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,745 g, 6,50 mmol) a una solución fría (0°C) de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (1,4 g, 5,0 mmol) y trietilamina (1,26 g, 12,5 mmol) en diclorometano (20 ml). Se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se retiran los disolventes, se transfiere el residuo sin procesar de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico a un tubo precintado, se añade tetrahydrofurano (30 ml), azetidina (2,0 g, 35,5 mmol), y se calienta a 60°C durante una noche. Se lava el material orgánico sin procesar con HCl 1 N. Se separan las fases y se añade NaOH 5 N a la fase acuosa hasta que sea básica. Se extrae la fase acuosa con éter dietílico (2 x 50 ml), se secan los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 10% en diclorometano dando 4-(2-azetidín-1-il-etil)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol (1,22 g, 72%): espectro de masas (m/e): 323 (M + 1).

Ejemplo 62

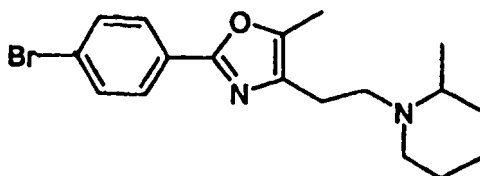
1-[2-[2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil]-piperidina



Se añade piperidina (1,3 g, 15 mmol) a una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (0,531 g, 1,47 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) en un tubo precintado, y se calienta a 60°C durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente y se añade diclorometano. Se lava el material orgánico sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 10% en diclorometano dando 1-[2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil]-piperidina (0,421 g, 82%): EM (m/e): 349 (M + 1).

Ejemplo 63

(+/-)-1-[2-[2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil]-2-metil-piperidina

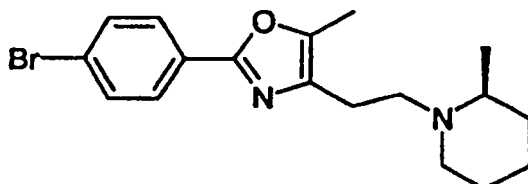


ES 2 325 865 T3

Se añade 2-metilpiperidina (0,871 g, 8,77 mmol) a una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (0,316 g, 0,877 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) en un tubo precintado, y se calienta a 60°C durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente y se añade diclorometano. Se lava el material orgánico sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoniaco al 10% en diclorometano dando (+/-)-1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina (0,215 g, 67%): EM (m/e): 363 (M+1).

Ejemplo 64

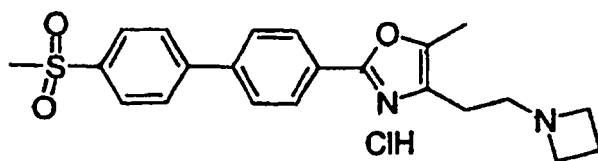
1-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2S-metil-piperidina



Se añade 2-S-metilpiperidina (0,734 g, 7,4 mmol) a una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (0,261 g, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) en un tubo precintado, y se calienta a 60°C durante una noche. Se enfría y se añade diclorometano. Se lava el material orgánico sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoniaco al 10% en diclorometano dando 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2S-metil-piperidina (0,166 g, 62%): EM (m/e): 363 (M+1).

Ejemplo 65

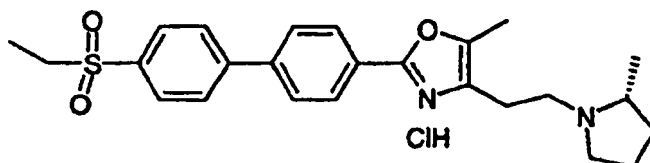
Clorhidrato de 4-(2-azetidin-1-il-etil)-2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol



Se añade 4-(2-azetidin-1-il-etil)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol (0,606 g, 1,88 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,083 g, 0,096 mmol), ácido 4-metanosulfonilborónico (0,566 g, 2,83 mmol), Na₂CO₃ 2 N (4,7 ml), y 1,4-dioxano (3 ml) a un recipiente de microondas. Se somete a microondas a 30 W, 90°C durante 60 minutos. Se añade diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoniaco al 10% en diclorometano dando 4-(2-azetidin-1-il-etil)-2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol (0,350 g, 47%): EM (m/e): 397 (M+1). El material recuperado (0,350 g, 0,883 mmol) se trata con HCl 1 N (971 ml, 0,971 mmol) en éter, se concentra, y se liofiliza dando el compuesto del título: EM (m/e): 397 (M+1).

Ejemplo 66

Clorhidrato de 2-(4'-etanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



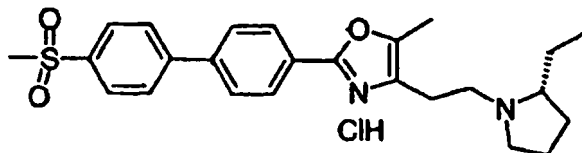
Se añade 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (0,221 g, 0,634 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,032 g, 0,029 mmol), ácido 4-etanosulfonilborónico (0,203 g, 0,950 mmol), Na₂CO₃ 2 N (1,6 ml), y 1,4-dioxano (2 ml) a un recipiente de microondas. Se somete a microondas a 30 W, 90°C durante 60 minutos. Se añade diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoniaco al 10% en diclorometano dando 2-(4'-etanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (0,235 g, 85%): EM (m/e): 439 (M+1).

ES 2 325 865 T3

El material recuperado (0,235 g, 0,536 mmol) se trata con HCl 1 N (589 ml, 0,589 mmol) en éter, se concentra, y se liofiliza dando el compuesto del título (221 mg): EM (m/e): 439 (M+1).

5 Ejemplo 67

Clorhidrato de 4-[2-(2R-etil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol



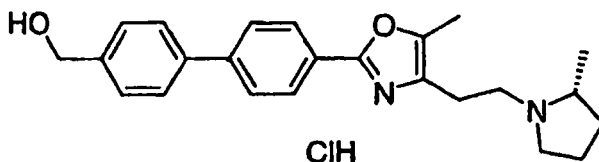
Se carga un tubo precintado con 2-(4-bromo-fenil)-4-(2-yodo-etil)-5-metil-oxazol (0,385 g, 0,983 mmol) (véase el Intermedio 30), clorhidrato de 2R-etil-pirrolidina (0,400 g, 2,95 mmol) (véase el Intermedio 26), trietilamina (0,329 g, 3,24 mmol), y tetrahidrofurano (5 ml). Se precinta y se calienta a 60°C durante una noche. Se lava material orgánico sin procesar con HCl 1 N. Se separan las fases y se añade NaOH 5 N a la fase acuosa hasta que está básica. Se extrae la fase acuosa con éter dietílico (2 x 50 ml), se secan los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 5% en diclorometano dando 2-(4-bromo-fenil)-4-[2-(2R-etil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol (0,249 g, 70%): EM (m/e): 365 (M+2).

Se añade 2-(4-bromo-fenil)-4-[2-(2R-etil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol (0,249 g, 0,685 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,030 g, 0,035 mmol), ácido 4-metanosulfonilborónico (0,206 g, 1,03 mmol), Na₂CO₃ 2 N (1,7 ml), y 1,4-dioxano (2 ml) a un recipiente de microondas. Se somete a microondas a 30 W, 90°C durante 60 minutos. Se añade diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 10% en diclorometano dando 4-[2-(2R-etil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol (0,170 g, 55%): EM (m/e): 439 (M+1).

El material recuperado (0,170 g, 0,387 mmol) se trata con HCl 1 N (426 ml, 0,426 mmol) en éter, se concentra, y se liofiliza dando el compuesto del título (174 mg): EM (m/e): 439 (M+1).

35 Ejemplo 68

Clorhidrato de (4'-[5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il]-bifenil-4-il)-metanol



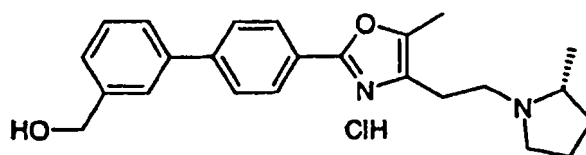
Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,742 g, 5,14 mmol) a una solución fría (0°C) de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (1,1 g, 3,95 mmol) y trietilamina (0,999 g, 9,88 mmol) en diclorometano (10 ml). Se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se retiran los disolventes, se transfiere el residuo a un tubo precintado, se añade tetrahidrofurano (30 ml) y clorhidrato de 2R-metilpirrolidina (2,4 g, 20 mmol), trietilamina (2,2 g, 22 mmol), y se calienta a 60°C durante una noche. Se añade diclorometano y se lava el material orgánico sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 2% en diclorometano dando 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (0,471 g, 34%): EM (m/e): 349 (M+1).

Se añade 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)etil]-oxazol (0,200 g, 0,573 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,025 g, 0,029 mmol), ácido 4-hidroximetilborónico (0,131 g, 0,859 mmol), Na₂CO₃ 2 N (1,4 ml), y 1,4-dioxano (2 ml) a un recipiente de microondas. Se somete a microondas a 30 W, 90°C durante 60 minutos. Se añade diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 10% en diclorometano dando (4'-[5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il]-bifenil-4-il)-metanol (0,181 g, 84%): EM (m/e): 377 (M+1).

El material recuperado (0,170 g, 0,387 mmol) se trata con HCl 1 N (426 µl, 0,426 mmol) en éter, se concentra, y se liofiliza dando el compuesto del título (173 mg): EM (m/e): 377 (M+1).

Ejemplo 69

Clorhidrato de (4'-(5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il)-bifenil-3-il)-metanol

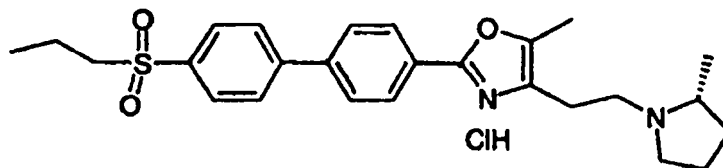


Se añade 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (0,200 g, 0,573 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,025 g, 0,029 mmol), ácido 3-hidroximetilborónico (0,131 g, 0,859 mmol), Na_2CO_3 2 N (1,4 ml), y 1,4-dioxano (2 ml) a un recipiente de microondas. Se somete a microondas a 30 W, 90°C durante 60 minutos. Se añade diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 10% en diclorometano dando (4'-(5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il)-bifenil-3-il)-metanol (0,131 g, 61%): EM (m/e): 377 (M+1).

El material recuperado (0,131 g, 0,348 mmol) se trata con HCl 1 N (383 μl , 0,383 mmol) en éter, se concentra, y se liofiliza dando el compuesto del título (143 mg): EM (m/e): 377 (M+1).

Ejemplo 70

Clorhidrato de 5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4'-(propano-1-sulfonyl)bifenil-4-il]-oxazol

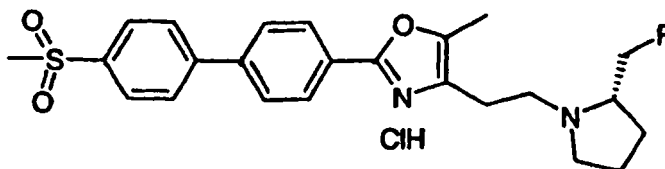


Se añade 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (0,070 g, 0,20 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,008 g, 0,005 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(propano-1-sulfonyl)-fenil]-[1,3,2]dioxaborolano (0,093 g, 0,30 mmol) (véase el Intermedio 29), Na_2CO_3 2 N (0,50 ml), y 1,4-dioxano (2 ml) a un recipiente de microondas. Se somete a microondas a 30 W, 90°C durante 60 minutos. Se añade diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 10% en diclorometano dando 5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4'-(propano-1-sulfonyl)-bifenil-4-il]-oxazol (0,075 g, 83%): EM (m/e): 453 (M+1).

El material recuperado (0,036 g, 0,078 mmol) se trata con HCl 1 N (86 μl , 0,086 mmol) en éter, se concentra, y se liofiliza dando el compuesto del título (35 mg): EM (m/e): 453 (M+1).

Ejemplo 71

Clorhidrato de 4-[2-(2S-fluorometil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol



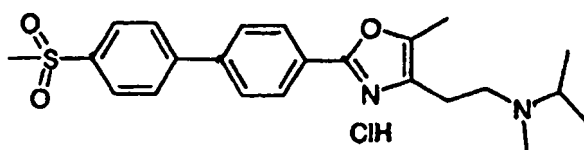
Se añade 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (0,200 g, 0,709 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,031 g, 0,036 mmol), ácido 4-metanosulfonilborónico (0,213 g, 1,06 mmol), Na_2CO_3 2 N (0,251 ml), y 1,4-dioxano (1 ml) a un recipiente de microondas. Se somete a microondas a 30 W, 90°C durante 60 minutos. Se añade diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 10% en diclorometano dando 2-[2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (0,167 g, 66%).

Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,088 g, 0,607 mmol) a una solución fría (0°C) de 2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (0,167 g, 0,467 mmol) y trietilamina (0,118 g, 1,17 mmol) en diclorometano (5 ml). Se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se retiran los disolventes, se transfiere el residuo a un tubo precintado, se añade tetrahidrofurano (5 ml) y clorhidrato de 2S-fluorometil-pirrolidina (lit. prep. M. Cowart, documento WO 2002074758) (0,326 g, 2,34 mmol), trietilamina (0,280 g, 2,57 mmol), y se calienta a 60°C durante una noche. Se añade diclorometano y se lava el material orgánico sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se secan los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 5% en diclorometano dando 4-[2-(2S-fluorometil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol (0,077 g, 37%): EM (m/e): 443 (M+1).

El material recuperado (0,077 g, 0,174 mmol) se trata con HCl 1 N (192 µl, 0,192 mmol) en éter, se concentra, y se liofiliza dando el compuesto del título (79 mg): EM (m/e): 443 (M+1).

Ejemplo 72

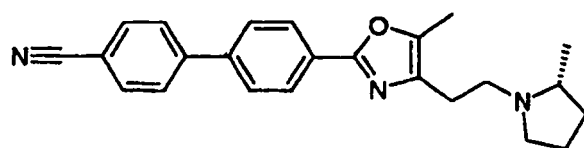
Clorhidrato de isopropil-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-metil-amina



Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,135 g, 0,935 mmol) a una solución fría (0°C) de 2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (0,257 g, 0,719 mmol) y trietilamina (0,182 g, 1,80 mmol) en diclorometano (5 ml). Se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se retiran los disolventes, se transfiere el residuo a un tubo precintado, se añade tetrahidrofurano (5 ml) y N-metil-isopropilamina (0,526 g, 7,19 mmol), y se calienta a 60°C durante una noche. Se añade diclorometano y se lava el material orgánico sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Se orifica sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 5% en diclorometano dando isopropil-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]-etil}-metil-amina (0,056 g, 18%): espectro de masas (m/e): 413 (M+1). El material recuperado (0,056 g, 0,131 mmol) se trata con HCl 1 N (144 µl, 0,144 mmol) en éter, se concentra, y se liofiliza dando el compuesto del título (12,8 mg): EM (m/e): 413 (M+1).

Ejemplo 73

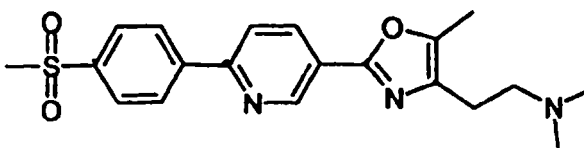
4'-[5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il]-bifenil-4-carbonitrilo



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 usando 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol; clorhidrato (véase el Ejemplo 16) y ácido 4-ciano-bencenoborónico. EM (m/e): 472,4 (M+1)

Ejemplo 74

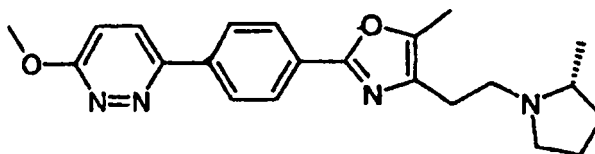
(2-{2-[6-(4-Metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il}-etil)-dimetil-amina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59 usando 2-{2-[6-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il}-N,N-dimetil-acetamida (véase el Intermedio 31). EM (m/e): 386,2 (M+1)

Ejemplo 75

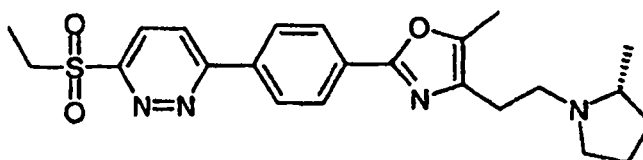
3-Metoxi-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridazina



A una solución en agitación de 2-{2-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etil éster del ácido metanosulfónico (1,0 mmol) (véase el Intermedio 32), carbonato potásico (3,5 mmol), yoduro potásico (0,1 mmol) en acetonitrilo (0,1 M), se le añade clorhidrato de 2R-metilpirrolidina (1,8 mmol) (véase el Intermedio 7). La reacción se calienta a ligero reflujo durante 18 horas. Después de este tiempo, se elimina el calor y el producto se extrae en HCl 1 N lavando al mismo tiempo con diclorometano. La fase acuosa después se hace básica con NaOH 2 N y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía radial eluyendo con amoníaco 2 M en metanol y diclorometano. EM (m/e): 379,2 (M+1)

Ejemplo 76

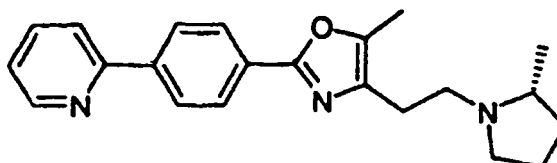
3-Etanosulfonil-6-(4-(5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il)-fenil)-piridazina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con los procedimientos encontrados en el Ejemplo 4, el Intermedio 22, el Intermedio 13, y el Ejemplo 75 usando 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 3) y 3,6-dicloro-piridazina. EM (m/e): 441,3 (M+1)

Ejemplo 77

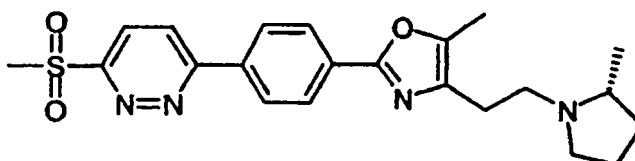
2-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con los procedimientos encontrados en el Ejemplo 4, el Intermedio 13, y el Ejemplo 75 usando 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 3) y 2-bromopiridina. EM (m/e): 348,3 (M+1)

Ejemplo 78

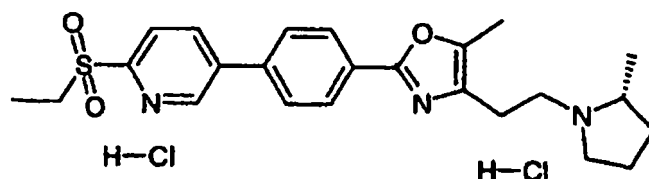
3-Metanosulfonil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridazina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con los procedimientos encontrados en el Ejemplo 4, el Intermedio 33, el Intermedio 13, y el Ejemplo 75 usando 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 3) y 3,6-dicloro-piridazina. EM (m/e): 427,3 (M+1)

Ejemplo 79

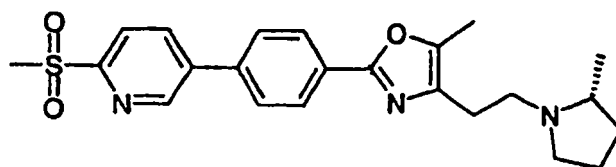
Sal diclorhidrato de 2-etanosulfonil-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 usando 2-etanosulfonil-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina (véase el Ejemplo 60). EM (m/e): 440,4 (M+1)

Ejemplo 80

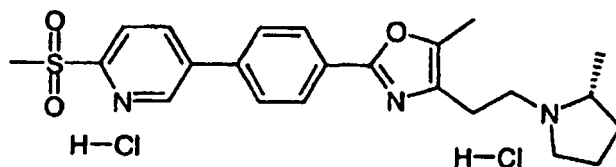
2-Metanosulfonil-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 4, el Intermedio 13, y el Ejemplo 75 usando 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-metanol (véase el Intermedio 3) y 2-metanosulfonil-5-yodo-piridina (véase el Intermedio 33). EM (m/e): 426,3 (M+1)

Ejemplo 81

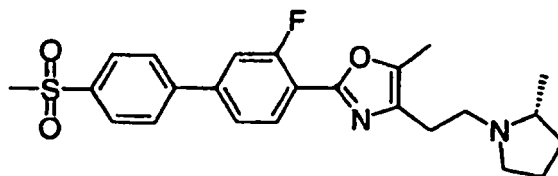
Sal diclorhidrato de 2-metanosulfonil-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 usando 2-metanosulfonil-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina (véase el Ejemplo 80). EM (m/e): 426,3 (M+1)

Ejemplo 82

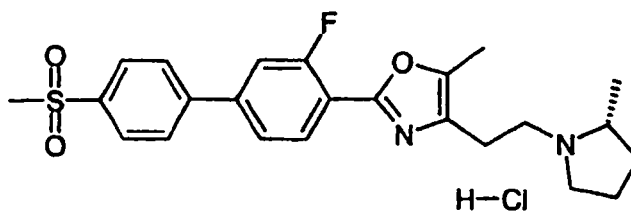
2-(3-Fluoro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con los procedimientos encontrados en el Intermedio 13 y el Ejemplo 75 usando 2-[2-(3-fluoro-4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (véase el Intermedio 38). EM (m/e): 443,3 (M+1)

Ejemplo 83

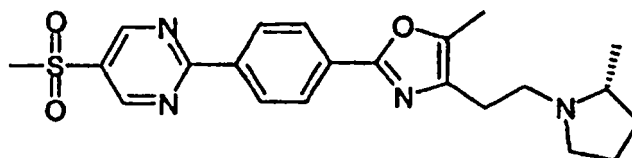
Sal clorhidrato de 2-(3-fluoro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 usando 2-(3-fluoro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (véase el Ejemplo 82). EM (m/e): 443,3 (M+1)

Ejemplo 84

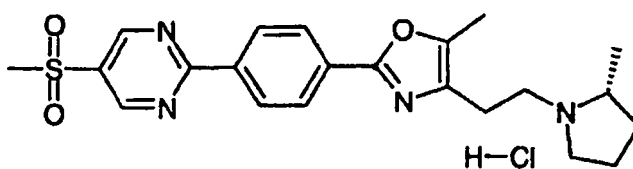
5-Metanosulfonil-2-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-pirimidina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con los procedimientos encontrados en el Ejemplo 4, el Intermedio 33, el Intermedio 13, y el Ejemplo 75 usando 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 3) y 5-bromo-2-yodo-pirimidina. EM (m/e): 427,3 (M+1)

Ejemplo 85

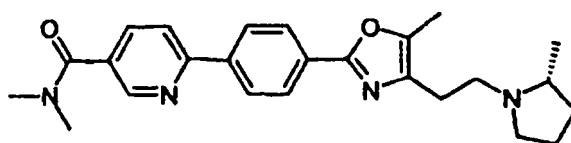
Sal clorhidrato de 5-metanosulfonil-2-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-pirimidina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 usando 5-metanosulfonil-2-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)etil]-oxazol-2-il}-fenil)-pirimidina (véase el Ejemplo 84). EM (m/e): 427,3 (M+1)

Ejemplo 86

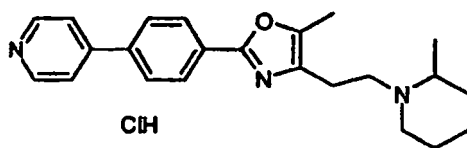
N,N-Dimetil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 4, el Intermedio 13, y el Ejemplo 75 usando 2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 3) y 6-cloro-N,N-dimetil-nicotinamida [CAS: 54864-83-4]. EM (m/e): 419,3 (M+1)

Ejemplo 87

Clorhidrato de 4-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina



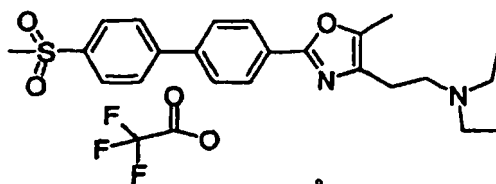
a) Se añade 2-metilpiperidina (3,55 g, 36,1 mmol) a una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (véase el Intermedio 13) (1,3 g, 3,6 mmol) en THF anhidro (15 ml). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante una noche y se enfría a temperatura ambiente. Se lava el material orgánico con HCl 1 N (50 ml) y se extrae la fase acuosa con éter dietílico (2 x 50 ml). Se añade NaOH 5 N a la fase acuosa (pH > 10) y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se secan los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran dando 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metilpiperidina (1,32 g, cuantitativo).

b) Se añade 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metilpiperidina (0,724 g, 1,99 mmol), Pd(Ph₃)₄ (0,101 g, 0,088 mmol), ácido 4-piridilborónico (0,367 g, 2,99 mmol), Na₂CO₃ 2 N (5 ml), y 1,4-dioxano (1,5 ml) a un recipiente de microondas. La mezcla de reacción se somete a irradiación microondas a 30 W, 90°C durante 30-43 minutos. Se concentra y se purifica sobre gel de sílice eluyendo con NH₃ 2 N al 10% en metanol/diclorometano dando 4-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina (0,059 g, 10%).

c) El material recuperado (0,059 g, 0,164 mmol) se trata con HCl 1 N (173 ml, 0,173 mmol) en éter y se seca por congelación dando el compuesto del título (0,070 g, cuantitativo): EM (m/e): 362 (M+1).

Ejemplo 88

Trifluoroacetato de dietil-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-amina

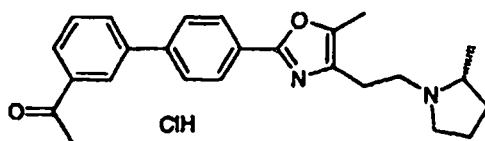


a) Se añade dietilamina (0,488 g, 6,68 mmol) a una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (véase el Intermedio 13) (0,240 g, 0,668 mmol) en THF anhidro (5 ml) en un tubo precintado, y se calienta a 60°C durante una noche. Se añade diclorometano y se lava la fase orgánica sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se secan los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amonio al 5% en diclorometano dando {2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-dietil-amina (0,130 g, 67%): EM (m/e): 337 (M +1).

b) Se añade {2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-dietil-amina (0,150 g, 0,445 mmol), Pd(Ph₃)₄ (0,023 g, 0,020 mmol), ácido 4-metilsulfonilfenilborónico (0,133 g, 0,667 mmol), Na₂CO₃ 2 N (2,0 ml), y 1,4-dioxano (1,1 ml) a un recipiente de microondas. Se somete a microondas a 30 W, 90°C durante 30-45 minutos. Se concentra y se purifica en HPLC de fase inversa (MeCN al 20-70%, TFA al 0,1%; 100 ml/min., 30 min., 50x250 Symmetry C18, 7 µm) dando el compuesto del título (0,092 g, 50%): EM (m/e): 413 (M+1).

Ejemplo 89

Clorhidrato de 1-(4'-{5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-3-il)-etanona



a) Se añade 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (0,200 g, 709 mmol) [que se obtiene por el procedimiento de D. Brooks, J. Med. Chem., 2001, 44, 2061-2064 o véase el documento WO 0116120], Pd(Ph₃)₄ (0,036

ES 2 325 865 T3

g, 0,031 mmol), ácido 3-acetilfenilborónico (0,174 g, 1,06 mmol), Na_2CO_3 2 N (1,8 ml), y 1,4-dioxano (1,5 ml) a un recipiente de microondas. La mezcla de reacción se somete a irradiación microondas a 30 W, 90°C durante 30-45 minutos. Se concentra y se purifica sobre gel de sílice eluyendo con NH_3 2 N al 10% en metanol/diclorometano dando 1-{4'-[4-(2-hidroxi-etil)-5-metil-oxazol-2-il]-bifenil-3-il}-etanona (0,188 g, 83%).

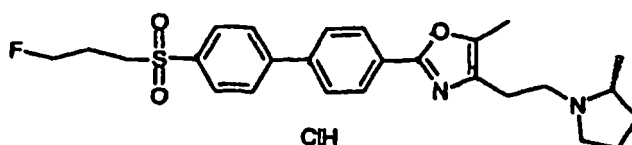
b) Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,110 g, 0,760 mmol) a una solución fría (0°C) de 1-{4'-[4-(2-hidroxi-etil)-5-metil-oxazol-2-il]-bifenil-3-il}-etanona (0,188 g, 0,584 mmol) y trietilamina (0,089 g, 0,88 mmol) en diclorometano (5 ml). Se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se añade diclorometano y se lava la fase orgánica sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se secan los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran dando 2-[2-(3'-acetil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico sin procesar (0,256 g, >100%).

c) Se añade una solución de 2-[2-(3'-acetil-bifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (0,233 g, 0,583 mmol) en 3 ml de acetonitrilo a un tubo precintado que contiene clorhidrato de 2R-metilpirrolidina (véase el Intermedio 7) (0,142 g, 1,17 mmol), K_2CO_3 (0,282 g, 2,04 mmol), y KI (0,010 g, 0,058 mmol), y se calienta a 60°C durante una noche. Se añade diclorometano y se lava la fase orgánica sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se secan los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoniaco al 8% en diclorometano dando 1-(4'-[5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il]-bifenil-3-il)-etanona (0,201 g, 89%).

d) El material recuperado (0,201 g, 0,517 mmol) se trata con HCl 1 N (569 μl , 0,569 mmol) en éter y se seca por congelación dando el compuesto del título (0,207 g, 94%): EM (m/e): 389 (M+1).

Ejemplo 90

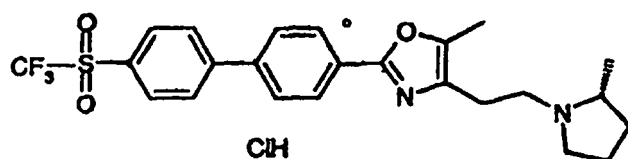
Clorhidrato de 2-[4'-(3-fluoro-propano-1-sulfonyl)-bifenil-4-il]-5-metil-4-[2-(2R-metilpirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



La base libre del compuesto del título se prepara de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 89 usando 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol y 2-[4-(3-fluoro-propano-1-sulfonyl)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (véase el Intermedio 39). La base libre se convierte en la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 89 proporcionando el compuesto del título: EM (m/e): 471 (M+1).

Ejemplo 91

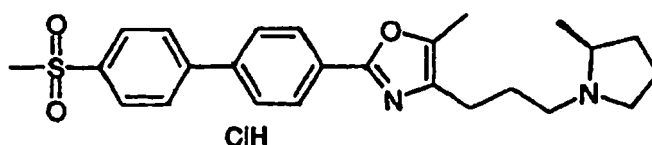
Clorhidrato de 5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-trifluorometanosulfonylbifenil-4-il)-oxazol



La base libre del compuesto del título se prepara de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 89 usando 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (véase el Ejemplo 13) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-trifluorometanosulfonyl-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (véase el Intermedio 40). La base libre se convierte en la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 89 proporcionando el compuesto del título: EM (m/e): 479 (M+1).

Ejemplo 92

Clorhidrato de 2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-4-[3-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-propil]-oxazol



ES 2 325 865 T3

a) Se añade 3-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propan-1-ol (véase el Intermedio 41) (0,189 g, 0,638 mmol), Pd(Ph₃)₄ (0,038 g, 0,032 mmol), ácido 4-metilsulfonilfenilborónico (0,192 g, 0,957 mmol), Na₂CO₃ 2 N (1,6 ml), y 1,4-dioxano (2,0 ml) a un recipiente de microondas. La mezcla de reacción se somete a irradiación microondas a 30 W, 90°C durante 30-45 minutos. Se concentra y se purifica sobre gel de sílice eluyendo con NH₃ 2 N al 8% en metanol/diclorometano dando 3-[2-(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-propan-1-ol (0,170 g, 72%): EM (m/e): 372 (M+1).

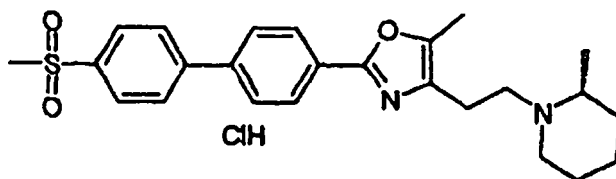
b) Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,086 g, 0,60 mmol) a una solución fría (0°C) de 3-[2-(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-propan-1-ol (0,170 g, 0,458 mmol) y trietilamina (0,070 g, 0,69 mmol) en diclorometano (3 ml). Se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se añade diclorometano y se lava el material orgánico sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se secan los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran dando 3-[2-(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-propil éster del ácido metanosulfónico sin procesar (0,206 g, 100%): EM (m/e): 450 (M+1).

c) Se añade una solución de 3-[2-(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-propil éster del ácido metanosulfónico (0,206 g, 0,458 mmol) en 3 ml de acetonitrilo a un tubo precintado que contiene clorhidrato de 2R-metilpirrolidina (véase el Intermedio 7) (0,111 g, 0,916 mmol), K₂CO₃ (0,221 g, 1,60 mmol), y KI (0,008 g, 0,05 mmol), y se calienta a 60°C durante una noche. Se añade diclorometano y se lava la fase orgánica sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se secan los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoniaco al 8% en diclorometano dando 2-(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-5-metil-4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)-propil]-oxazol (0,130 g, 65%): EM (m/e): 439 (M+1).

d) El material recuperado (0,130 g, 0,296 mmol) se trata con HCl 1 N (326 µl, 0,326 mmol) en éter y se seca por congelación dando el compuesto del título (0,144 g, 100%): EM (m/e): 439 (M+1).

Ejemplo 93

Clorhidrato de 1-{2-[2-(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2R-metilpiperidina



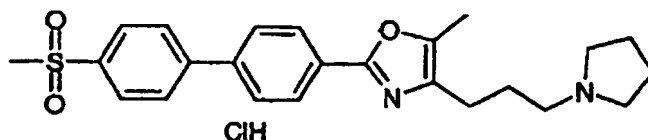
a) Se separa la 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metilpiperidina en sus isómeros en una columna AD-H de 0,46x15 cm Chiralpak® con MEOH con DMEA al 0,2% (Flujo: 0,6 ml/min., UV: 290 nm). Los isómeros se asignan por comparación con un patrón de 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2S-metilpiperidina preparado a partir de 2S-metilpiperidina disponible en el mercado enantioméricamente pura.

b) Se añade 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2R-metilpiperidina (0,094 g, 0,26 mmol), Pd(Ph₃)₄ (0,013 g, 0,011 mmol), ácido 4-metilsulfonilfenilborónico (0,072 g, 0,36 mmol), Na₂CO₃ 2 N (0,64 ml), y 1,4-dioxano (1 ml) a un recipiente de microondas. La mezcla de reacción se somete a irradiación microondas a 30 W, 90°C durante 30-45 minutos. Se añade diclorometano y se lava la fase orgánica sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se secan los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoniaco al 8% en diclorometano dando 1-{2-[2-(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2R-metilpiperidina (0,094 g, 84%): EM (m/e): 439 (M+1).

c) El material recuperado (0,094 g, 0,22 mmol) se trata con HCl 1 N (237 µl, 0,237 mmol) en éter y se seca por congelación dando el compuesto del título (79 mg, 77%): EM (m/e): 439 (M+1).

Ejemplo 94

Clorhidrato de 2-(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-5-metil-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-oxazol

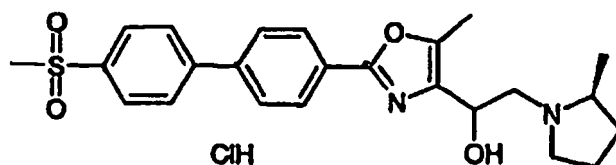


ES 2 325 865 T3

La base libre del compuesto del título se prepara de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 92 usando 3-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propan-1-ol y pirrolidina. La base libre se convierte en la sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 92 proporcionando el compuesto del título: EM (m/e): 425 (M+1).

Ejemplo 95

Clorhidrato de 1-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etanol



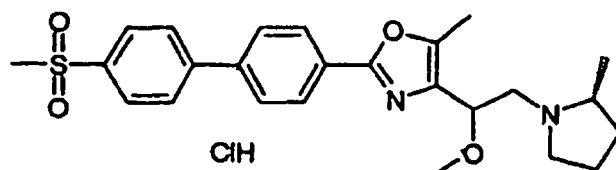
a) Se añade una solución de 2-bromo-1-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (0,500 g, 0,139 mmol) en 8 ml de acetonitrilo a un tubo precintado que contiene clorhidrato de 2R-metil-pirrolidina (véase el Intermedio 7) (0,507 g, 4,16 mmol), K_2CO_3 (0,959 g, 6,95 mmol), y KI (0,002 g, 0,01 mmol), y se calienta a 60°C durante una noche. Se añade diclorometano y se lava la fase orgánica sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se secan los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 5% en diclorometano dando 1-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etanol (0,221 g, 44%): espectro de masas (m/e): 365 (M+1).

b) Se añade 1-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etanol (0,220 g, 0,580 mmol) a una solución de $Pd(Ph_3)_4$ (0,034 g, 0,029 mmol), ácido 4-metilsulfonilfenilborónico (0,104 g, 0,522 mmol), Na_2CO_3 (0,123 g, 1,16 ml) en acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 h. Se añade diclorometano y se lava el material orgánico sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se secan los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 8% en diclorometano dando 1-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etanol (0,189 g, 72%): espectro de masas (m/e): 441 (M+1).

c) El material recuperado (0,100 g, 0,227 mmol) se trata con HCl 1 N (250 μ l, 0,250 mmol) en éter y se seca por congelación dando el compuesto del título (0,101 g): espectro de masas (m/e): 441 (M+1).

Ejemplo 96

Clorhidrato de 2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[1-metoxi-2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol

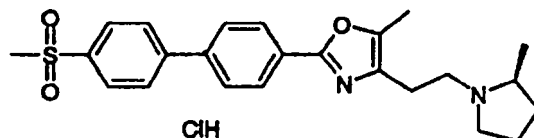


a) Se añade MeI (0,035 g, 0,25 mmol) y NaH (60%, 0,006 g, 0,2 mmol) a una solución fría (0°C) de 1-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etanol (véase el Ejemplo 95) (0,078 g, 0,18 mmol) en THF y se agita a esta temperatura durante 2 h. Se añaden varias gotas de NH_4Cl saturado y diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos sin procesar con NaCl saturado, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 7% en diclorometano dando 2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[1-metoxi-2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol (0,010 g, 13%): espectro de masas (m/e): 455 (M+1).

b) El material recuperado (0,010 g, 0,023 mmol) se trata con HCl 1 N (24 μ l, 0,024 mmol) en éter y se seca por congelación dando el compuesto del título (11,2 mg): espectro de masas (m/e): 455 (M+1).

Ejemplo 97

Clorhidrato de 2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2S-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol

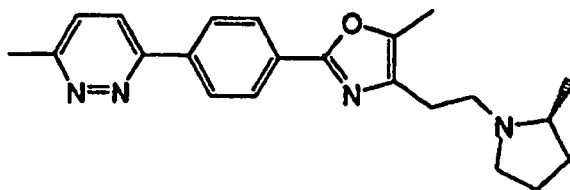


a) Se añade 2-[2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (TP1-A07475-04) (0,139 g, 0,299 mmol) a una solución de clorhidrato de 2S-metil-pirrolidina (véase el Intermedio 46) (0,109 g, 0,896 mmol), K_2CO_3 (0,206 g, 1,49 mmol), y KI (0,0005 g, 0,003 mmol), y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 6 h. Se añade diclorometano y se lava la fase orgánica sin procesar con una solución saturada de cloruro sódico. Se secan los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran. Se purifican sobre gel de sílice eluyendo con metanol con amoníaco al 5% en diclorometano dando 2-(4'-metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2S-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (0,140 g, cuantitativo): espectro de masas (m/e): 425 (M+1).

b) El material recuperado (0,100 g, 0,227 mmol) se trata con HCl 1 N (250 μ l, 0,250 mmol) en éter y se seca por congelación dando el compuesto del título (115 mg): espectro de masas (m/e): 425 (M+1).

Ejemplo 98

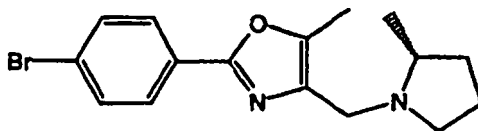
3-Metil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridazina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 13 y el Ejemplo 75 usando 2-{5-metil-2-[4-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 47) y clorhidrato de 2R-metilpirrolidina (véase el Intermedio 7). EM (m/e) 363,3 (M+1).

Ejemplo 99

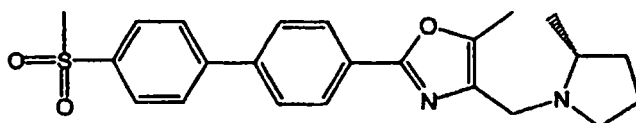
2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 75 usando 2-(4-bromo-fenil)-4-clorometil-oxazol (véase el Intermedio 1) y clorhidrato de 2R-metilpirrolidina (véase el Intermedio 7). EM (m/e) 337,0 (M+1).

Ejemplo 100

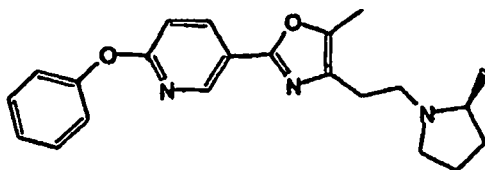
2-(4'-Metanosulfonyl-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 usando 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol (véase el Ejemplo 99) y ácido 4-metilsulfonylfenilborónico. EM (m/e) 411,2 (M+1).

Ejemplo 101

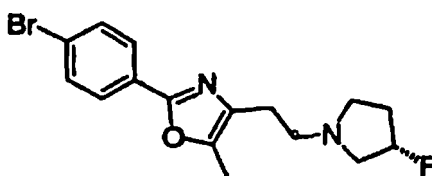
5-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-2-fenoxi-piridina



El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 75 usando 2-[5-metil-2-(6-fenoxi-piridin-3-il)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico [preparado por el procedimiento de S.E. Connor, documento WO 2003072102] y clorhidrato de 2R-metilpirrolidina (véase el Intermedio 7). EM (m/e) 364,2 (M+1).

Ejemplo 102

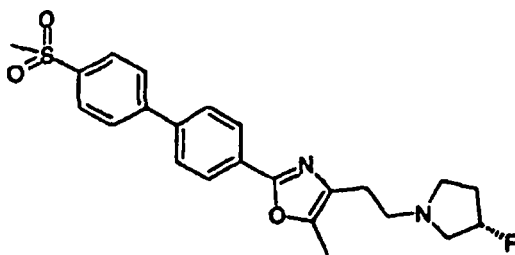
2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol



A una solución de metanosulfonato de 2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etilo (véase el Intermedio 13) (0,16 g, 0,44 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 ml) se le añade carbonato potásico (0,21 g, 1,54 mmol) y yoduro potásico (0,007 g, 0,04 mmol), seguido de 4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-fluoropirrolidina (sal) (véase el Intermedio 49) (0,21 g, 0,79 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 60°C (temperatura del baño de aceite) durante una noche. Se añade agua y se extrae con diclorometano. Se secan los extractos combinados sobre sulfato sódico, después se concentran al vacío dando un aceite naranja (0,15 g). Se carga el aceite en una columna SCX-2 de 5 g Isolute® (preacondicionada con metanol). Se lava el SCX-2 con metanol, después se eluye el compuesto diana con amoníaco 2 N en solución de metanol. Se concentra la solución de amoníaco al vacío dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja (0,14 g): EM (m/e) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 353, 355 (M+1)

Ejemplo 103

4{[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-2-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol

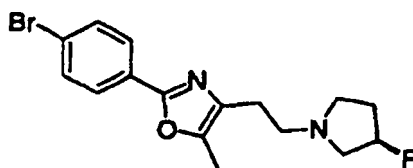


A una solución de acetato de paladio (II) (0,002 g, 0,008 mmol) en acetonitrilo anhidro (4 ml), se le añade trifenilfosfina (0,008 g, 0,032 mmol), en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. Se agita durante 15 minutos, después se añade agua destilada (1 ml), ácido 4-(metanosulfonyl)bencenoborónico (0,089 g, 0,416 mmol), 2-(4-bromofenil)-4-{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol (0,140 g, 0,396 mmol) (véase el ejemplo 102) y carbonato potásico (0,164 g, 1,19 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 70°C durante una noche.

Se enfría a temperatura ambiente, después se vierte en agua. Se extrae con diclorometano, después se concentran los extractos combinados al vacío. Se cargan en una columna SCX-2 de 5 g Isolute® (preacondicionada con metanol). Se lava el SCX-2 con metanol, después se eluye el compuesto diana con amoníaco 2 N en solución de metanol seguido de amoníaco 7 N en metanol. Se concentran las soluciones de amoníaco combinadas al vacío dando un sólido amarillo pálido (0,16 g). Se purifica usando cromatografía ultrarrápida automática (ISCO® System, columna de SiO₂ de 12 g Redisep®; gradiente de elución de metanol al 0-30% en acetato de etilo durante 20 minutos a 30 ml/min.) dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,133 g): EM (m/e): 429 (M+1).

Ejemplo 104

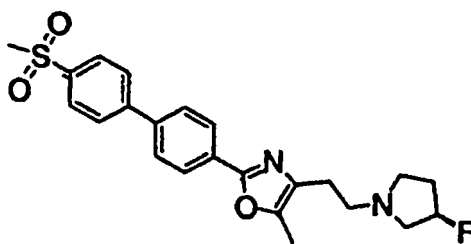
2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 102 con metanosulfonato de 2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil (véase el Intermedio 13) (0,16 g, 0,44 mmol), acetonitrilo anhidro (2 ml), carbonato potásico (0,21 g, 1,54 mmol), yoduro potásico (0,007 g, 0,04 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (3R)-3-fluoropirrolidina (sal) (véase el Intermedio 51) (0,21 g, 0,79 mmol) dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja pálido (0,16 g): EM (m/e) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): 353, 355 (M+1)

Ejemplo 105

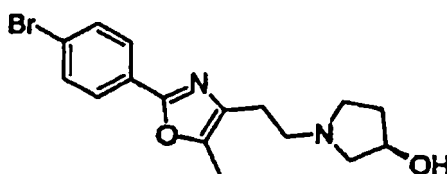
4-[(3R)-3-Fluoropirrolidin-1-il]etil-2-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 103 con acetato de paladio (II) (0,002 g, 0,008 mmol), acetonitrilo anhidro (4 ml), trifenilfosfina (0,009 g, 0,034 mmol), agua destilada (1 ml), ácido 4-(metanosulfonyl)bencenoborónico (0,096 g, 0,45 mmol), 2-(4-bromofenil)-4-{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol (véase el Ejemplo 104) (0,150 g, 0,42 mmol) y carbonato potásico (0,176 g, 1,27 mmol) dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,133 g): EM (m/e): 429 (M+1).

Ejemplo 106

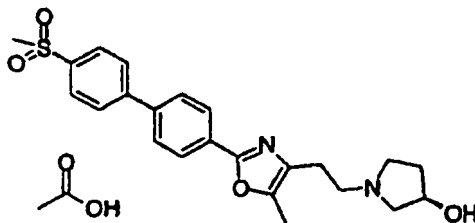
(3R)-1-{2-[2-(4-Bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil}pirrolidin-3-ol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 102 con metanosulfonato de 2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil (véase el Intermedio 13) (0,16 g, 0,44 mmol), acetonitrilo anhidro (2 ml), carbonato potásico (0,21 g, 1,54 mmol), yoduro potásico (0,007 g, 0,04 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (3R)-pirrolidin-3-ol (sal) (véase el Intermedio 52) (0,13 g, 0,51 mmol) dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja pálido (0,15 g): EM (m/e) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): 351, 353 (M+1)

Ejemplo 107

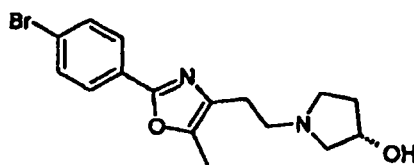
Acetato de 4-[[*(3R)*-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]etil]-2-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol (sal)



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 103 con acetato de paladio (II) (0,002 g, 0,008 mmol), acetonitrilo anhidro (4 ml), trifenilfosfina (0,009 g, 0,034 mmol), agua destilada (1 ml), ácido 4-(metanosulfonyl)bencenoborónico (0,096 g, 0,45 mmol), (*3R*)-1-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil}pirrolidin-3-ol (véase el Ejemplo 106) (0,150 g, 0,43 mmol) y carbonato potásico (0,177 g, 1,28 mmol). Además se purifica usando HPLC guiada por masa dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,034 g): EM (m/e): 427 (M+1).

Ejemplo 108

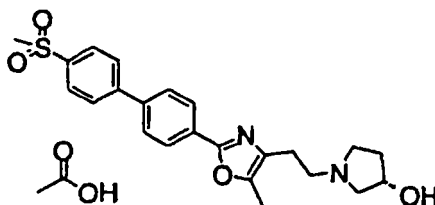
(*3S*)-1-{2-[2-(4-Bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil}pirrolidin-3-ol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 102 con metanosulfonato de 2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etilo (véase el Intermedio 13) (0,16 g, 0,44 mmol), acetonitrilo anhidro (2 ml), carbonato potásico (0,21 g, 1,54 mmol), yoduro potásico (0,007 g, 0,04 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (*3S*)-pirrolidin-3-ol (sal) (véase el Intermedio 53) (0,21 g, 0,80 mmol) dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja pálido (0,15 g): EM (m/e) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 351, 353 (M+1)

Ejemplo 109

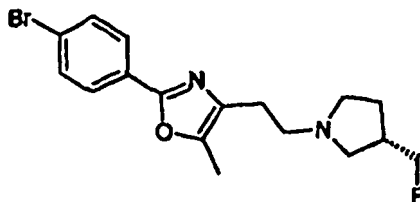
Acetato de 4-[[*(3S)*-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]etil]-1-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol (sal)



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 103 con acetato de paladio (II) (0,002 g, 0,008 mmol), acetonitrilo anhidro (4 ml), trifenilfosfina (0,009 g, 0,034 mmol), agua destilada (1 ml), ácido 4-(metanosulfonyl)bencenoborónico (0,096 g, 0,45 mmol), (*3S*)-1-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil}pirrolidin-3-ol (véase el Ejemplo 108) (0,150 g, 0,43 mmol) y carbonato potásico (0,177 g, 1,28 mmol). Además se purifica usando HPLC guiada por masa dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,035 g): EM (m/e): 427 (M+1).

Ejemplo 110

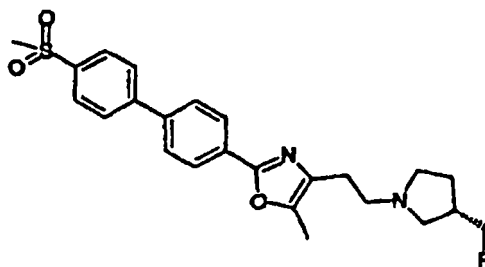
2-(4-Bromofenil)-4-(2-[(3S)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il]etil)-5-metil-1,3-oxazol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 102 con metanosulfonato de 2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil (véase el Intermedio 13) (0,17 g, 0,46 mmol), acetonitrilo anhidro (2 ml), carbonato potásico (0,25 g, 1,84 mmol), yoduro potásico (0,008 g, 0,05 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-(fluorometil)pirrolidina (sal) (véase el Intermedio 55) (0,19 g, 0,69 mmol) dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja pálido (0,17 g): EM(m/e): 367, 369 (M+1)

Ejemplo 111

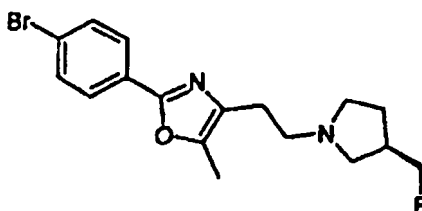
4-{2-[(3S)-3-(Fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1,3-oxazol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 103 con acetato de paladio (II) (0,002 g, 0,01 mmol), acetonitrilo anhidro (4 ml), trifenilfosfina (0,010 g, 0,04 mmol), agua destilada (1 ml), ácido 4-(metanosulfonyl)bencenoborónico (0,10 g, 0,49 mmol), 2-(4-bromofenil)-4-{2-[(3S)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol (véase el Ejemplo 110) (0,17 g, 0,46 mmol) y carbonato potásico (0,19 g, 1,39 mmol). Además se tritura el sólido resultante con éter dietílico:acetato de etilo 2:1 dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,07 g): EM (m/e): 443 (M+1).

Ejemplo 112

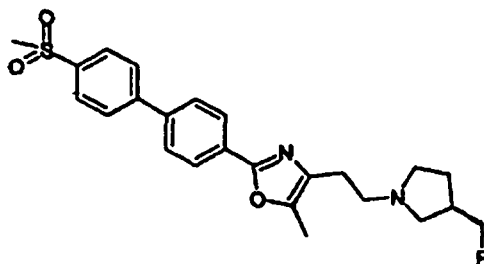
2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3R)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-etil}-5-metil-1,3-oxazol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 102 con metanosulfonato de 2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil (véase el Intermedio 13) (0,36 g, 0,99 mmol), acetonitrilo anhidro (2 ml), carbonato potásico (0,55 g, 3,98 mmol), yoduro potásico (0,016 g, 0,10 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (3R)-3-(fluorometil)pirrolidina (sal) (véase el Intermedio 57) (0,41 g, 1,49 mmol) dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja pálido (0,34 g): EM (m/e) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 367, 369 (M+1)

Ejemplo 113

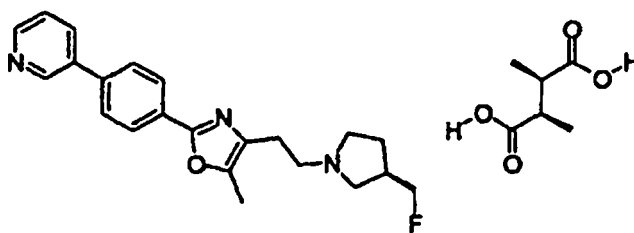
4-{2-[(3R)-3-(Fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-{4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il}-1,3-oxazol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 103 con acetato de paladio (II) (0,003 g, 0,01 mmol), acetonitrilo anhidro (4 ml), trifenilfosfina (0,014 g, 0,05 mmol), agua destilada (1 ml), ácido 4-(metanosulfonyl)bencenoborónico (0,15 g, 0,71 mmol), 2-(4-bromofenil)-4-{2-[(3R)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol (véase el Ejemplo 112) (0,25 g, 0,68 mmol) y carbonato potásico (0,28 g, 2,04 mmol). Además se tritura el sólido resultante con éter dietílico:acetato de etilo 2:1 dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,11 g): EM (m/e): 443 (M+1).

Ejemplo 114

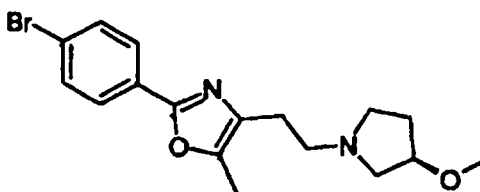
L-tartrato de 3-[4-(5-{2-[(3R)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-4-metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]piridina



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 103 con acetato de paladio (II) (0,001 g, 0,005 mmol), acetonitrilo anhidro (4 ml), trifenilfosfina (0,006 g, 0,02 mmol), agua destilada (1 ml), ácido 3-piridilborónico (0,035 g, 0,29 mmol), 2-(4-bromofenil)-4-{2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol (véase el Ejemplo 112) (0,09 g, 0,25 mmol) y carbonato potásico (0,11 g, 0,82 mmol) dando un aceite naranja pálido (0,061 g). Se disuelve el aceite en acetato de etilo. Se añade ácido L-tartárico (0,025 g, 0,17 mmol) en forma de una solución en etanol. Se retira el disolvente al vacío. Se añade diclorometano y se concentra al vacío dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (0,086 g): EM (m/e): 366 (M+1).

Ejemplo 115

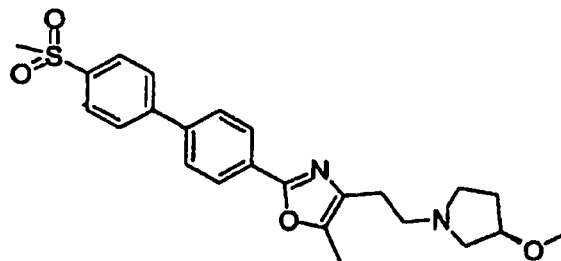
2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 102 con metanosulfonato de 2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil (véase el Intermedio 13) (0,32 g, 0,89 mmol), acetonitrilo anhidro (4 ml), carbonato potásico (0,43 g, 3,11 mmol), yoduro potásico (0,015 g, 0,09 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (3R)-3-metoxipirrolidina (sal) (véase el Intermedio 59) (0,25 g, 0,91 mmol) dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja pálido (0,25 g): EM (m/e) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 365, 367 (M+1)

Ejemplo 116

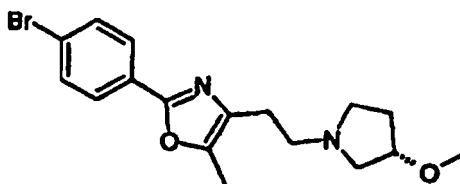
4-{2-[(3R)-3-Metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1,3-oxazol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 103 con acetato de paladio (II) (0,003 g, 0,014 mmol), acetonitrilo anhidro (4 ml), trifenilfosfina (0,014 g, 0,055 mmol), agua destilada (1 ml), ácido 4-(metanosulfonyl)bencenoborónico (0,22 g, 1,03 mmol), 2-(4-bromofenil)-4-{2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol (véase el Ejemplo 115) (0,25 g, 0,68 mmol) y carbonato potásico (0,28 g, 2,05 mmol) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,17 g): EM (m/e): 441 (M+1).

Ejemplo 117

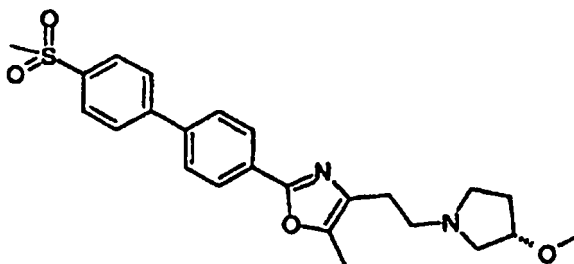
2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 102 con metanosulfonato de 2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil (véase el Intermedio 13) (0,16 g, 0,44 mmol), acetonitrilo anhidro (2 ml), carbonato potásico (0,21 g, 1,54 mmol), yoduro potásico (0,007 g, 0,04 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-metoxipirrolidina (sal) (véase el Intermedio 61) (0,22 g, 0,79 mmol) dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja pálido (0,10 g): EM (m/e) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 371, 373 (M+1)

Ejemplo 118

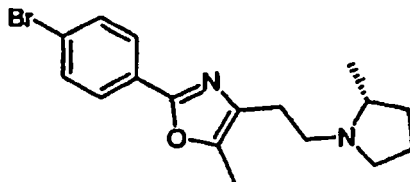
4-{2-[(3S)-3-Metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1,3-oxazol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 103 con acetato de paladio (II) (0,003 g, 0,015 mmol), acetonitrilo anhidro (4 ml), trifenilfosfina (0,016 g, 0,059 mmol), agua destilada (1 ml), ácido 4-(metanosulfonyl)bencenoborónico (0,24 g, 1,11 mmol), 2-(4-bromofenil)-4-{2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol (véase el Ejemplo 117) (0,27 g, 0,74 mmol) y carbonato potásico (0,31 g, 2,22 mmol) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,12 g): EM (m/e): 441 (M+1).

Ejemplo 119

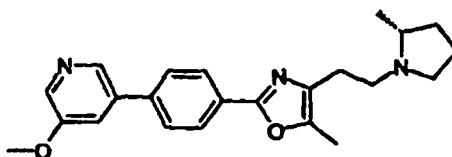
2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 102 con metanosulfonato de 2-{2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil} (véase el Intermedio 13) (0,65 g, 1,80 mmol), acetonitrilo anhidro (6 ml), carbonato potásico (0,87 g, 6,32 mmol), yoduro potásico (0,03 g, 0,18 mmol) y clorhidrato de (2R)-2-metilpirrolidina (sal) (véase el Intermedio 7) (0,25 g, 2,08 mmol) dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja pálido (0,65 g): EM (m/e) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): 349, 351 (M+1)

Ejemplo 120

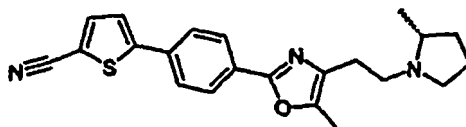
3-Metoxi-5-[4-(5-metil-4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-1,3-oxazol-2-il)fenil]piridina



A una solución de acetato de paladio (II) (0,004 g, 0,02 mmol) en tolueno anhidro (5 ml), se le añade trifenilfosfina (0,019 g, 0,07 mmol), en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. Se agita durante 15 minutos, después se añade agua destilada (1,5 ml), etanol (1 ml), éster de pinacol del ácido 3-metoxipiridina-5-borónico (0,26 g, 1,10 mmol), 2-(4-bromofenil)-4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol (véase el Intermedio 73) (0,32 g, 0,92 mmol) y carbonato potásico (0,38 g, 2,75 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente, después se vierte en agua. Se extrae con diclorometano, después se concentran los extractos combinados al vacío. Se cargan en una columna de SCX-2 de 10 g Isolute® (preacondicionada con metanol). Se lava el SCX-2 con metanol, después se eluye el compuesto diana con amoníaco 2 N en solución de metanol seguido de amoníaco 7 N en metanol. Las soluciones de amoníaco combinadas se concentran al vacío dando un sólido amarillo pálido (0,16 g). Se purifica usando cromatografía ultrarrápida automática (ISCO® System, columna de SiO₂ de 12 g Rediseq®; elución en gradiente de metanol al 0-30% en acetato de etilo durante 20 minutos a 30 ml/min.) dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,23 g): EM (m/e): 378 (M+1).

Ejemplo 121

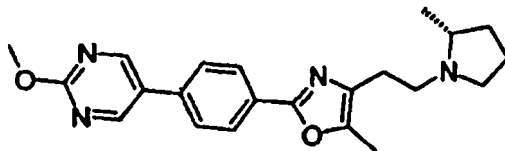
5-[4-(5-Metil-4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-1,3-oxazol-2-il)fenil]tiofeno-2-carbonitrilo



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 120 con acetato de paladio (II) (0,008 g, 0,04 mmol), tolueno anhidro (5 ml), trifenilfosfina (0,038 g, 0,15 mmol), agua destilada (1,5 ml), etanol (1 ml), ácido 5-cianotiofeno-2-borónico (0,21 g, 1,37 mmol), 2-(4-bromofenil)-4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol (véase el Intermedio 73) (0,32 g, 0,92 mmol) y carbonato potásico (0,38 g, 2,75 mmol). Además se purifica por trituración con acetato de etilo dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,03 g): EM (m/e): 378 (M+1).

Ejemplo 122

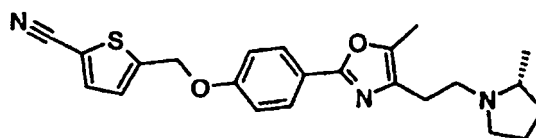
2-Metoxi-5-[4-(5-metil-4-(2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil)-1,3-oxazol-2-il)fenil]pirimidina



Se prepara usando el procedimiento del Ejemplo 103 con acetato de paladio (II) (0,011 g, 0,05 mmol), acetonitrilo anhidro (8 ml), trifenilfosfina (0,051 g, 0,19 mmol), agua destilada (2 ml), ácido 2-metoxi-5-pirimidinaborónico (0,75 g, 4,87 mmol), 2-(4-bromofenil)-4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol (véase el Intermedio 73) (0,85 g, 2,43 mmol) y carbonato potásico (0,101 g, 7,30 mmol). Además se recristaliza en acetonitrilo/acetato de etilo dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,016 g): EM (m/e): 379 (M+1).

Ejemplo 123

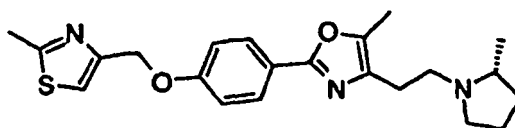
5-(4-{5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-tiofeno-2-carbonitrilo



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 57 a partir de 2-[2-(4-hidroxifenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Ejemplo 56) y 5-bromometil-tiofeno-2-carbonitrilo [CAS 134135-41-4]. EM (m/e): 408,3 (M+1)

Ejemplo 124

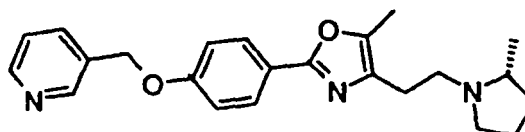
5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 58 a partir de 2-[2-(4-hidroxifenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Ejemplo 56) y clorhidrato de 4-(clorometil)-2-metiltiazol. EM (m/e): 398,3 (M+1)

Ejemplo 125

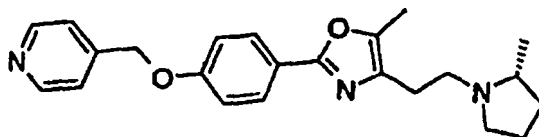
3-(4-{5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 57 a partir de 2-[2-(4-hidroxifenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Ejemplo 56) y bromhidrato de 3-(bromometil)piridina. EM (m/e): 378,3 (M+1)

Ejemplo 126

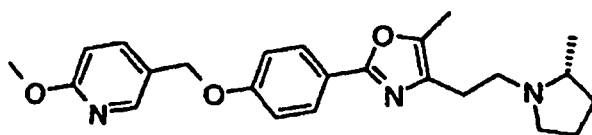
4-(4-{5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 57 a partir de 2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Ejemplo 56) y bromhidrato de 4-(bromometil)piridina. EM (m/e): 378,3 (M+1)

Ejemplo 127

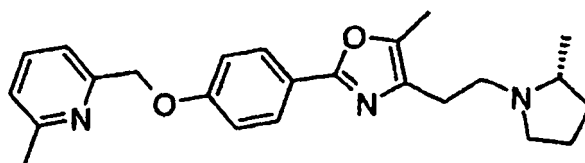
2-Metoxi-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 58 a partir de 2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Ejemplo 56) y clorhidrato de 5-cloro-2-metoxipiridina [CAS 120276-36-0]. EM (m/e): 408,3 (M+1)

Ejemplo 128

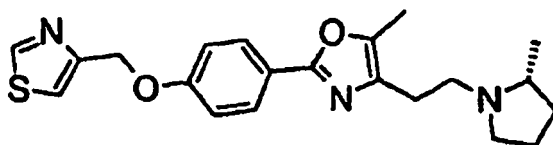
2-Metil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 58 a partir de 2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona (véase el Ejemplo 56) y clorhidrato de 2-clorometil-6-metil-piridina [CAS 3099-30-7]. EM (m/e): 392,3 (M+1)

Ejemplo 129

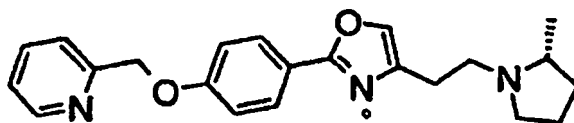
5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 55 a partir de 1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-2-[5-metil-2-[4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il]-etanona (véase el Intermedio 63). El material sin procesar se purifica por cromatografía ultrarrápida (12 g de SiO₂, eluyente CH₂Cl₂ al 20% (NH₃ 2 M al 10% en MeOH/CH₂Cl₂ al 90%)/80% a CH₂Cl₂ al 80% (NH₃ 2 M al 10% en MeOH/CH₂Cl₂ al 90%)/20%). EM (m/e): 384,2 (M+1)

Ejemplo 130

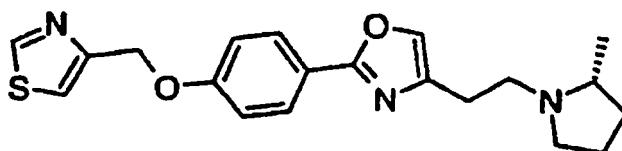
2-(4-{4-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 53 a partir de 2-{2-[4-(Piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 66) y clorhidrato de (R)-2-metilpirrolidina [CAS 41720-98-3]. EM (m/e): 364,2 (M+1)

Ejemplo 131

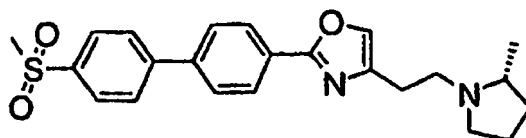
4-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 53 a partir de 2-{2-[4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol (véase el Intermedio 68) y clorhidrato de (R)-2-metilpirrolidina [CAS 41720-98-3]. EM (m/e): 370,2 (M+1)

Ejemplo 132

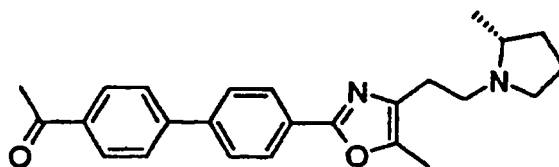
2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 53 a partir de 2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-oxazol-4-il]-etanol (véase el Intermedio 71) y clorhidrato de (R)-2-metilpirrolidina [CAS 41720-98-3]. EM (m/e): 411,2 (M+1)

Ejemplo 133

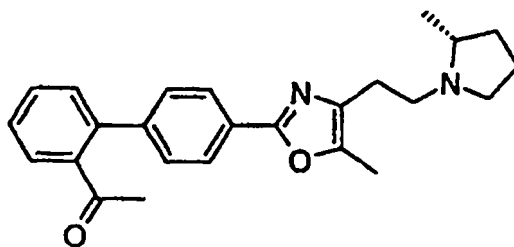
1-(4'-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-il)-etanona



A una solución agitada de 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol), carbonato sódico (91 mg, 0,860 mmol) y ácido 4-acetilfenilborónico (235 mg, 1,43 mmol) en tolueno (5 ml), agua (1 ml) y etanol (1,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (33,1 mg, 0,029 mmol). La reacción se calienta a reflujo durante 48 h. La reacción se deja enfriar y se une a un cartucho de SCX-2 (10 g). El cartucho se lava con un volumen de cartucho de dimetilformamida y dos volúmenes de metanol. El producto se eluye usando amoníaco 2 M en metanol. La solución de amoníaco/metanol se evapora en un Genevac® HT4. La muestra se purifica adicionalmente por EMCL-prep. Las fracciones de acetonitrilo/agua resultantes se combinan y se evaporan usando un Genevac® HT4 dando 62 mg de un aceite incoloro (56%). EM (m/e) 389,2 (M+1)

Ejemplo 134

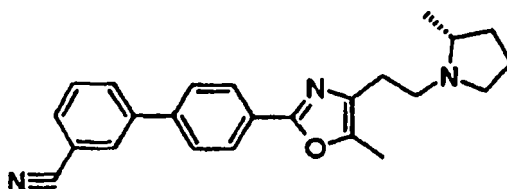
1-(4'-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-2-il)-etanona



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 2-acetilfenilborónico (235 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 94 mg (85%). EM (m/e) 389,2 (M+1)

Ejemplo 135

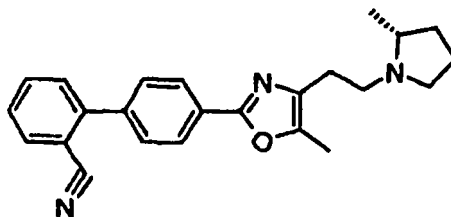
4'-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-3-carbonitrilo



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 3-cianobencenoborónico (211 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 50 mg (47%). EM (m/e) 372,2 (M+1)

Ejemplo 136

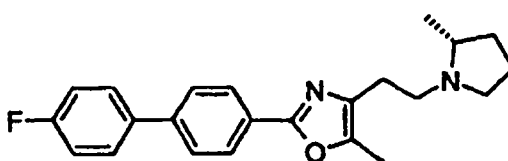
4'-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-2-carbonitrilo



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 2-cianobencenoborónico (211 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 70 mg (66%). EM (m/e) 372,2 (M+1)

Ejemplo 137

(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol

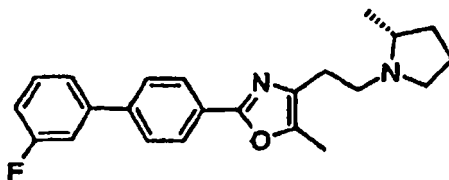


ES 2 325 865 T3

El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 4-fluorobencenoborónico (201 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 10 mg (10%). EM (m/e) 365,2 (M+1)

Ejemplo 138

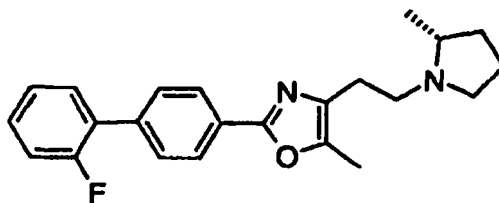
2-(3'-Fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 3-fluorobencenoborónico (201 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 70 mg (67%). EM (m/e) 365,2 (M+1)

Ejemplo 139

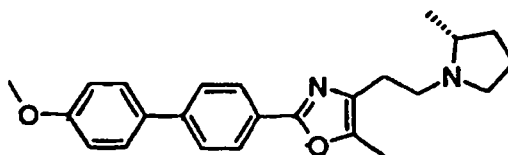
2-(2'-Fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 2-fluorobencenoborónico (201 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-Bromofenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 61 mg (59%). EM (m/e) 365,2 (M+1)

Ejemplo 140

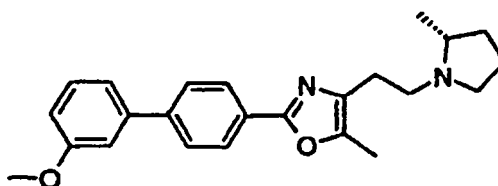
2-(4'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 4-metoxibencenoborónico (218 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 61 mg (56%). EM (m/e) 377,2 (M+1)

Ejemplo 141

2-(3'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol

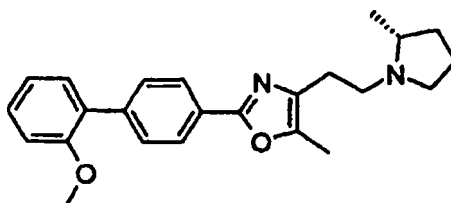


ES 2 325 865 T3

El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 3-metoxi-bencenoborónico (218 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 21 mg (19%). EM (m/e) 377,2 (M+1)

Ejemplo 142

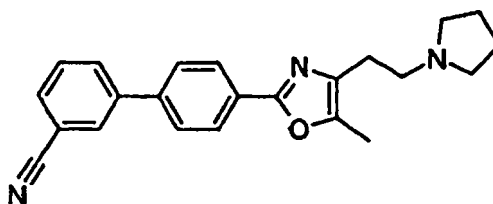
2-(2'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil)-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 2-metoxi-bencenoborónico (218 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 67 mg (62%). EM (m/e) 377,2 (M+1)

Ejemplo 143

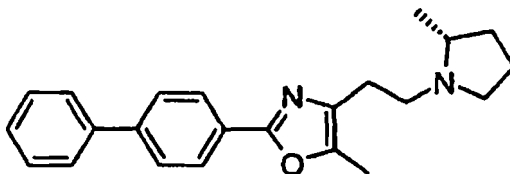
4'-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-bifenil-3-carbonitrilo



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 3-cianobencenoborónico (219 mg, 1,49 mmol) y 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol (100 mg, 0,30 mmol) dando 21 mg (20%). EM (m/e) 358,2 (M+1)

Ejemplo 144

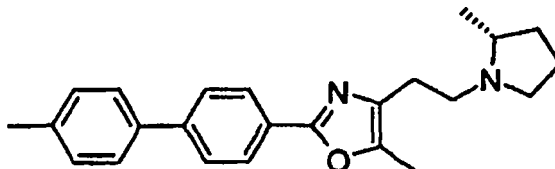
2-Bifenil-4-il-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido fenilborónico (174 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 16 mg (16%). EM (m/e) 347,3 (M+1)

Ejemplo 145

5-Metil-2-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]oxazol

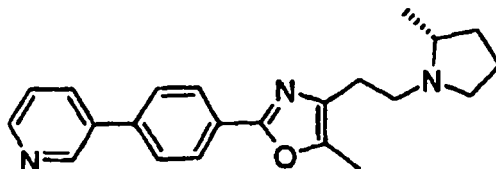


ES 2 325 865 T3

El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido toliborónico (195 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 33 mg (32%). EM (m/e) 361,3 (M+1)

Ejemplo 146

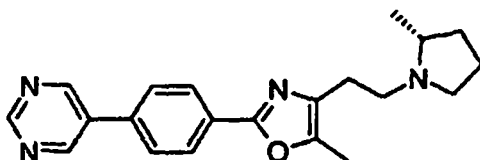
3-(4-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 3-piridilborónico (176 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 49 mg (49%). EM (m/e) 348,3 (M+1)

Ejemplo 147

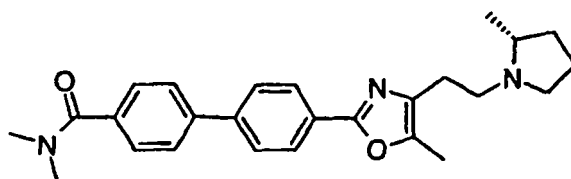
5-(4-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-pirimidina



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 5-pirimidinaborónico (178 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 40 mg (40%). EM (m/e) 349,3 (M+1)

Ejemplo 148

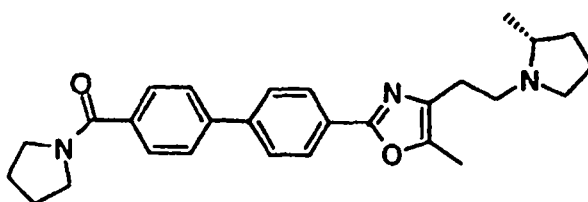
Dimetilamida del ácido 4'-[5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il]-bifenil-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al Ejemplo 133 partiendo de ácido 4-(N,N)-dimetilaminocarbonilfenilborónico (277 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 26 mg (22%). EM (m/e) 418,5 (M+1)

Ejemplo 149

(4'-[5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il]-bifenil-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona

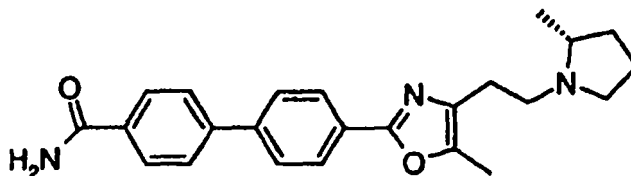


ES 2 325 865 T3

El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 4-pirrolidina-1-carbonilfenilborónico (314 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 55 mg (43%). EM (m/e) 444,4 (M+1)

Ejemplo 150

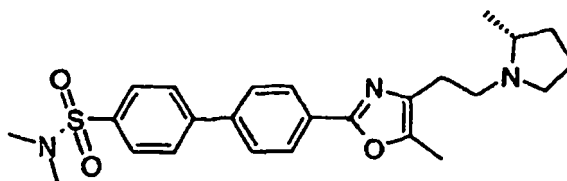
Amida del ácido 4'-[5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il]-bifenil-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 4-aminocarbonilfenilborónico (236 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 17 mg (15%). EM (m/e) 390,3 (M+1).

Ejemplo 151

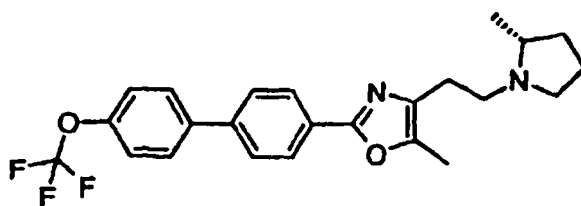
Dimetilamida del ácido 4'-[5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il]-bifenil-4-sulfónico



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de dimetilsulfonamida del éster de 4-dihidroxiborano pinacol (446 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 45 mg (35%). EM (m/e) 454,3 (M+1)

Ejemplo 152

5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-oxazol



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133 partiendo de ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (295 mg, 1,43 mmol) y 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol (100 mg, 0,287 mmol) dando 63 mg (51%). EM (m/e) 431,2 (M+1)

Las realizaciones de la invención incluyen compuestos de las siguientes fórmulas, incluyendo racematos y estereoisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

2-(4-Bromo-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol;

3-[4-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-fenil]-piridina;

2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol;

2-(4-Bromo-fenil)-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol;

ES 2 325 865 T3

2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol;
 N-[4'-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-bifenil-4-il]-metanosulfonamida;
 5 2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;
 4-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;
 3-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;
 10 2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 4-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 15 2-Metil-5-{4'-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-bifenil-4-il}-[1,3,4]oxadiazol;
 2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 4-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 20 6-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-nicotinonitrilo;
 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 25 3-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 1-[2-(4-Bromo-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-piperidina;
 3-{4-[4-(2-Metil-piperidin-1-ilmetil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;
 30 3-{4-[4-(2-Metil-piperidin-1-ilmetil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;
 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;
 35 Dimetilamida del ácido 4'-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-bifenil-4-carboxílico;
 5-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-tiofeno-2-carbonitrilo;
 2-(4-Bromo-fenil)-4-[2-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metiloxazol;
 40 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[2-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol;
 3-(4-{4-[2-(2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 45 4-(4-{4-[2-(2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 2-(4-Bromo-fenil)-4-[2-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metiloxazol;
 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[2-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol;
 50 2-(4-Butoxi-fenil)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina;
 55 5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(3'-trifluorometil-bifenil-4-il)-oxazol;
 2-(3',4'-Dimetoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;
 5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(3'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-oxazol;
 60 5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-oxazol;
 2-(4'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;
 65 2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;
 2-(2',4'-Dimetoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;

ES 2 325 865 T3

3-Metoxi-5-{4-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;
 2-(3'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;
 5 2-(4'-Etanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;
 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;
 10 5-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-pirimidina;
 2-Metoxi-5-{4-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-pirimidina;
 {4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-1H-indol;
 15 5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(4-tiofen-2-il-fenil)-oxazol;
 1-{2-[2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina;
 1-{2-[2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metil-piperidina;
 20 1-{2-[2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metil-piperidina;
 2-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenoximetil}-piridina;
 25 2-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;
 2-(4-Benciloxi-fenil)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 2-[2-(4-Hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etanona;
 30 2-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;
 2-[4-(4-Metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 35 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-5-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-piridina;
 2-Etanosulfonil-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 4-(2-Azetidin-1-il-etil)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol;
 40 1-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina;
 1-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metil-piperidina;
 45 1-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2S-metil-piperidina;
 4-(2-Azetidin-1-il-etil)-2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol;
 2-(4'-Etanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 50 4-[2-(2R-Etil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol;
 (4'-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-il)-metanol;
 55 (4'-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-3-il)-metanol;
 5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4'-(propano-1-sulfonil)bifenil-4-il]-oxazol;
 4-[2-(2-Fluorometil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol;
 60 Isopropil-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-metil-amina;
 4'-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-carbonitrilo;
 65 (2-{2-[6-(4-Metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il-etil}-dimetilamina;
 3-Metoxi-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridazina;

ES 2 325 865 T3

3-Etanosulfonil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridazina;
 2-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 5 3-Metanosulfonil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridazina;
 2-Etanosulfonil-5-(4-(5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 10 2-Metanosulfonil-5-(4-(5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 2-Metanosulfonil-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 2-(3-Fluoro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 15 5-Metanosulfonil-2-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-pirimidina;
 N,N-Dimetil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-nicotinamida;
 4-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 20 Dietil-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-amina;
 Clorhidrato de 1-(4'-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-3-il)-etanona;
 25 2-[4'-(3-Fluoro-propano-1-sulfonil)-bifenil-4-il]-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-trifluorometanosulfonil-bifenil-4-il)-oxazol;
 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propil]-oxazol;
 30 1-{2-[2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metil-piperidina;
 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-oxazol;
 35 1-[2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etanol;
 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[1-metoxi-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol;
 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 40 3-Metil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridazina;
 2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-(2-metil-pirrolidin-1-il-metil)-oxazol;
 45 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-metil-pirrolidin-1-il-metil)-oxazol;
 5-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-2-fenoxi-piridina;
 2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;
 50 4-{[(3)-3-Fluoropirrolidin-1-il]etil}-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol;
 2-(4-Bromofenil)-4-(2-[(3)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil)-5-metil-1,3-oxazol;
 55 4-{[(3)-3-Fluoropirrolidin-1-il]etil}-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol;
 (3)-1-{2-[2-(4-Bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil}pirrolidin-3-ol;
 4-{[(3)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]etil}-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol;
 60 (3)-1-{2-[2-(4-Bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil}pirrolidin-3-ol;
 4-{[(3)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]etil}-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol;
 65 2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;
 4-{2-[(3)-3-(Fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,3-oxazol;

ES 2 325 865 T3

- 2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;
- 4-{2-[(3)-3-(Fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,3-oxazol;
- 5 3-[4-(5-{2-[(3)-3-(Fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-4-metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]piridina;
- 2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3)-3-metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;
- 10 4-{2-[(3)-3-Metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,3-oxazol;
- 2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3)-3-metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;
- 4-{2-[(3)-3-Metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,3-oxazol;
- 15 2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(2)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;
- 3-Metoxi-5-[4-(5-metil-4-[2-[(2)-2-metilpirrolidin-1-il]etil]-1,3-oxazol-2-il)fenil]piridina;
- 20 5-[4-(5-Metil-4-{2-[(2)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-1,3-oxazol-2-il)fenil]tiofeno-2-carbonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[4-(5-metil-4-{2-[(2)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-1,3-oxazol-2-il)fenil]pirimidina;
- 5-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-tiofeno-2-carbonitrilo;
- 25 5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol;
- 3-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;
- 4-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;
- 30 2-Metoxi-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;
- 2-Metil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;
- 35 5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol;
- 2-(4-{4-[2-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;
- 4-[2-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol;
- 40 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- 1-(4'-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-il)-etanona;
- 45 1-(4'-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-2-il)-etanona;
- 4'-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-3-carbonitrilo;
- 4'-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-2-carbonitrilo;
- 50 2-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- 2-(3'-Fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- 55 2-(2'-Fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- 2-(4'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- 2-(3'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- 60 2-(2'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- 4'-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-bifenil-3-carbonitrilo;
- 65 2-Bifenil-4-il-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- 5-Metil-2-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]oxazol;

3-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;

5-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-pirimidina;

Dimetilamida del ácido 4'-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-carboxílico;

(4'-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona;

Amida del ácido 4'-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-carboxílico;

Dimetilamida del ácido 4'-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-sulfónico; y

5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-oxazol.

El tiempo óptimo para realizar las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, y Procedimientos puede determinarse controlando el progreso de la reacción mediante técnicas cromatográficas convencionales. Además, se prefiere realizar las reacciones de la invención en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón, o, particularmente, nitrógeno. La elección del disolvente generalmente no es crítica siempre que el disolvente empleado sea inerte a la reacción en curso y soluble suficientemente los reactivos para realizar la reacción deseada. Los compuestos preferiblemente se aíslan y se purifican antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden cristalizar de la solución de reacción durante su formación y después recogerse por filtración, o el disolvente de reacción puede retirarse por extracción, evaporación, o decantación. Los intermedios y productos finales de Fórmula I o Fórmula II pueden purificarse adicionalmente, si se desea, por técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

Los especialistas en la técnica apreciarán que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden protegerse o modificarse en un punto oportuno en la síntesis por procedimientos bien conocidos en la técnica.

El compuesto de Fórmula I o Fórmula II se formula preferiblemente en una forma monodosis antes de la administración. Por lo tanto, otra realización más de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o Fórmula II y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. Preferiblemente, el compuesto se administra por vía oral. Preferiblemente, la composición farmacéutica está en una forma monodosis. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado.

La cantidad de la composición activa de la invención en una monodosis de preparación generalmente puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 950 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 miligramos, y típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación particular. La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de la edad, sexo y peso del paciente y de la gravedad de la afección que se esté tratando. Dichas técnicas son bien conocidas para los especialistas en la técnica. Generalmente, la forma dosificación oral humana que contiene los ingredientes activos puede administrarse 1 ó 2 veces al día.

Los compuestos de Fórmula I o Fórmula II son eficaces como antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina H3, y por tanto inhiben la actividad del receptor H3. Más particularmente, estos compuestos son antagonistas o agonistas inversos selectivos del receptor de histamina H3. Como antagonistas o agonistas inversos selectivos, los compuestos de Fórmula I o Fórmula II son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos, o afecciones sensibles a la inactivación del receptor de histamina H3, incluyendo, aunque sin limitación, la obesidad y otros trastornos relacionados con la alimentación, y trastornos cognitivos. Se postula que los antagonistas o agonistas selectivos de H3R elevarán los niveles cerebrales de histamina y posiblemente lo de otras monoaminas provocando la inhibición del consumo de alimento minimizando al mismo tiempo las consecuencias periféricas. Aunque se conocen varios antagonistas de H3R en la técnica, ninguno ha demostrado ser un fármaco para la obesidad o cognitivo satisfactorio. Existen evidencias crecientes de que la histamina desempeña una tarea importante en la homeostasis de la energía. La histamina, que actúa como un neurotransmisor en el hipotálamo, suprime el apetito. La histamina es una amina casi ubicua encontrada en muchos tipos celulares y se une a una familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Esta familia proporciona un mecanismo por el que la histamina puede desencadenar distintas respuestas celulares en base a la distribución del receptor. Tanto H1R como H2R están ampliamente distribuidos. H3R se expresa principalmente en el cerebro, notablemente en el tálamo y el núcleo caudado. Se halló elevada densidad de expresión de H3R en el centro de la alimentación del cerebro. Recientemente se ha identificado un nuevo receptor de histamina GPRv53. GPRv53 se halla a elevados niveles en glóbulos blancos periféricos; algunos investigadores han identificado niveles solamente bajos en el cerebro mientras que otros no pueden detectarlo en el cerebro. Sin embargo, ningún esfuerzo de descubrimiento de fármacos iniciado alrededor de H3R debe considerar GPRv53 así como los otros subtipos.

Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse fácilmente usando un Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA del inglés Scintillation Proximity Assay) de inhibición competitiva basado en un ensayo de unión de H3R usando R-[3H], una metilhistamina como ligando. Pueden transfectarse líneas celulares estables, incluyendo, aunque sin limitación, HEK con ADNc que codifica H3R para preparar membranas usadas para el ensayo de unión. La técnica se ilustra a continuación (*Preparación de Membranas de Subtipos de Receptores de Histamina*) para los subtipos de receptores de histamina.

Se usaron membranas aisladas como se describe en (*Preparación de Membranas de Subtipos de Receptores de Histamina*) en un ensayo funcional de [35S]GTP γ S. La unión de [35S]GTP γ S a las membranas indica actividad agonista. Los compuestos de la invención de Fórmula I o Fórmula II se ensayaron para su capacidad de inhibir la unión en presencia de agonistas. Como alternativa, se usaron las mismas líneas celulares transfectadas para un ensayo de AMPc en el que los agonistas de H3R inhibían la síntesis activada por forskolina de AMPc. Los compuestos de Fórmula I o Fórmula II se ensayaron para su capacidad de permitir la síntesis de AMPc estimulada por forskolina en presencia de agonista.

Preparación de Membranas de Subtipos de Receptores de Histamina

A. Preparación membranas H1R

Se clonó el ADNc para el receptor humano de histamina 1 (H1R) en un vector de expresión de mamífero que contenía el promotor de CMV (pcDNA3,1(+), Invitrogen) y se introdujo por transfección en células HEK293 usando el Reactivo de Transfección FuGENE (Roche Diagnostics Corporation). Las células transfectadas se seleccionaron usando G418 (500 μ l/ml). Las colonias que sobrevivieron a la selección se cultivaron y se ensayaron para la unión de histamina a células cultivadas en placas de 96 pocillos usando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) basado en un ensayo de unión de radioligando. En resumen, las células, que representan los clones seleccionados individuales, se cultivaron en forma de monocapas confluyentes en placas de 96 pocillos (Costar Clear Bottom Plates, n° 3632) sembrando pocillos con 25.000 células y cultivando durante 48 horas (37°C, CO₂ al 5%). Los medios de cultivo se retiraron y se aclararon los pocillos dos veces con PBS (menos Ca²⁺ o Mg²⁺). Para la unión total, las células se ensayaron en una reacción SPA que contenía Tris-HCl 50 mM (tampón de ensayo), pH 7,6, 1 mg de perlas SPA con aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, n° RPNQ0001), y ³H-pirilamina 0,8 nM (Net-594, NEN) (volumen total por pocillo = 200 μ l). Se añadió astemizol (10 μ M, Sigma n° A6424) a los pocillos apropiados para determinar la unión no específica. Las placas se cubrieron con FasCal y se incubaron a temperatura ambiente durante 120 minutos. Después de la incubación, las placas se centrifugaron a 1.000 rpm (~800 g) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las placas se contaron en un contador de centelleo Wallac Trilux 1450 Microbeta. Se seleccionaron varios clones como positivos para la unión, y se usó un único clon (H1R40) para preparar membranas para estudios de unión. Los sedimentos celulares, que representan ~10 gramos, se resuspendieron en 30 ml de tampón de ensayo, se mezclaron por agitación con vórtice, y se centrifugaron (40.000 g a 4°C) durante 10 minutos. La resuspensión del sedimento, la agitación con vórtice, y la centrifugación se repitieron 2 veces más. El sedimento celular final se resuspendió en 30 ml y se homogeneizó con un Homogeneizador de Tejidos Polytron. Las determinaciones de proteínas se hicieron usando el Reactivo de Ensayo de Proteínas Coomassie Plus (Pierce). Se usaron cinco microgramos de proteína por pocillo en el ensayo de unión a receptor SPA.

B. Preparación membranas H2R

Se clonó el ADNc para el receptor humano de histamina 2, se expresó y se introdujo por transfección en células HEK 293 como se ha descrito anteriormente. La unión de histamina a las células se ensayó por el SPA descrito anteriormente. Para la unión total, las células se ensayaron en una reacción SPA que contenía Tris-HCl 50 mM (tampón de ensayo), pH 7,6, 1 mg de perlas SPA con aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, n° RPNQ0001), y ³H-tiotidina 6,2 nM (Net-688, NEN) (volumen total por pocillo = 200 μ l). Se añadió cimetidina (10 μ M, Sigma n° C4522) a los pocillos apropiados para determinar la unión no específica.

Se seleccionaron varios clones como positivos para la unión, y se usó un único clon (H2R10) para preparar membranas para estudios de unión. Se usaron cinco microgramos de proteína por pocillos en el ensayo de unión a receptor SPA.

C. Preparación de membranas H3R

Se clonó el ADNc para el receptor humano de histamina 3 y se expresó como se ha descrito en (A. Preparación de membranas H1R), anteriormente. Las células transfectadas se seleccionaron usando G418 (500 μ l/ml), se cultivaron, y se ensayaron para la unión de histamina por el SPA descrito en este documento. Para la unión total, las células se ensayaron en una reacción SPA descrita anteriormente que contenía Tris-HCl 50 mM (tampón de ensayo), pH 7,6, 1 mg de perlas SPA con aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, n° RPNQ0001), y (³H)-n-alfa-metilhistamina 1 nM (NEN, NET1027) (volumen total por pocillo = 200 μ l). Se añadió tioperimida para determinar la unión no específica. Se seleccionaron varios clones como positivos para la unión, y se usó un único clon (H3R8) para preparar membranas para estudios de unión descritos en este documento. Se usaron cinco microgramos por pocillo en el ensayo de unión a receptor SPA.

D. Preparación de Membranas GPRv53

Se clonó el ADNc para el receptor humano GPRv53 y se expresó como se ha descrito en (A. Preparación de membranas H1R), anteriormente. Las células transfectadas se seleccionaron, se ensayaron para la unión de histamina, y se seleccionaron. Se cultivaron células HEK293 GPRv53 50 hasta confluencia en DMEM/F12 (Gibco) suplementado con FBS al 5% y 500 $\mu\text{g/ml}$ de G418 y se lavaron con PBS de Delbecco (Gibco) y se recogieron por raspado. Las células completas se homogeneizaron con un homogeneizador de tejidos Polytron en tampón de unión, Tris 50 mM pH 7,5. Los lisados celulares, 50 μg , se incubaron en placas de 96 pocillos con (3H) Histamina 3 nM y compuestos en tampón de unión durante 2 horas a temperatura ambiente. Los lisados se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio (Perkin Elmer) con un recolector celular Tomtec. Los filtros se contaron con láminas de centelleo de fusión (Perkin Elmer) en un contador de centelleo Microbeta Wallac Trilux 1450 durante 5 minutos.

Ensayos Farmacológicos

15 ELISA de AMPc

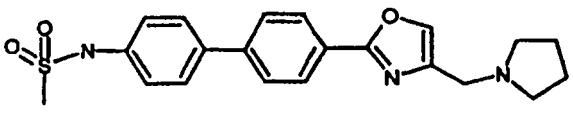
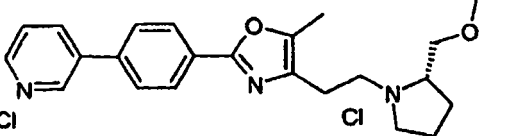
Se sembraron células HEK293 H3R8 preparadas como se ha descrito anteriormente a una densidad de 50.000 células/pocillo y se cultivaron durante una noche en DMEM/F12 (Gibco) suplementado con FBS al 5% y 500 $\mu\text{g/ml}$ de G418. El siguiente día se retiró el medio de cultivo tisular y se reemplazó con 50 μl de medio de cultivo celular que contenía 3-isobutil-1-metilxantina 4 mM (Sigma) y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió antagonista en 50 μl de medio de cultivo celular y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió agonista R(-) α metilhistamina (RBI) a una dosis de respuesta de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M a los pocillos en 50 μl de medio de cultivo celular y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después se añadieron 50 μl de medio de cultivo celular que contenía Forskolina 20 mM (Sigma) a cada pocillo y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se retiró el medio de cultivo tisular y se lisaron las células en HCl 0,1M y se midió el AMPc por ELISA (Assay Designs, Inc.).

Ensayo de Unión a [35S] GTP γ [S]

Se ensayó la actividad antagonista de compuestos seleccionados para la inhibición de la unión de [35S]GTP γ [S] a membranas H3R en presencia de agonistas. Los ensayos se procesaron a temperatura ambiente en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl_2 5 mM y GDP 10 μM a pH 7,4 en un volumen final de 200 μl en placas Costar de 96 pocillos. Se añadieron membranas aisladas de la línea celular HEK293 que expresa H3R8 (20 $\mu\text{g/pocillo}$) y GDP a cada pocillo en un volumen de 50 μl de tampón de ensayo. Después se añadió el antagonista a los pocillos en un volumen de 50 μl de tampón de ensayo y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió el agonista R(-) α metilhistamina (RBI) a una dosis de respuesta de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M o a una concentración fija de 100 nM a los pocillos en un volumen de 50 μl de tampón de ensayo y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió GTP γ [35S] a cada pocillo en un volumen de 50 μl de tampón de ensayo a una concentración final de 200 pM, seguido de la adición de 50 μl de 20 mg/ml de perlas SPA revestidas con WGA (Amersham). Las placas se contaron en un contador de centelleo Microbeta Wallac Trilux 1450 durante 1 minuto. Los compuestos que inhibían más del 50% de la unión específica del ligando radiactivo al receptor se diluyeron en serie para determinar la K_i (nM).

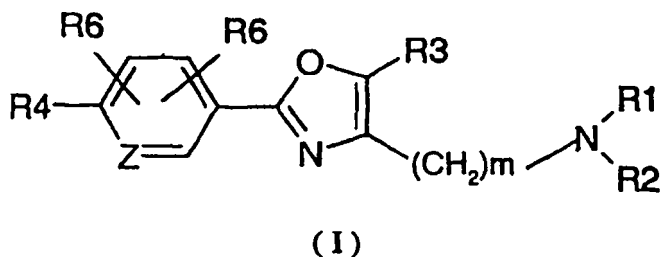
Los compuestos de acuerdo con la invención tienen preferiblemente un valor de K_i de no más de 5 μM determinado por el Ensayo de Unión al Receptor de Histamina H3 descrito en este documento. Más preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen un valor de K_i de menos de 1 μM , y preferiblemente de menos de 500 nM, e incluso más preferido de menos de 100 nM determinado por el Ensayo de Unión al Receptor de Histamina H3 descrito en este documento. Más preferiblemente, los compuestos de la invención muestran afinidad por el receptor H3 mayor de 20 nM. Además, los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente tienen una afinidad de unión mayor al receptor de histamina H3 que al receptor GPRv53. Todos los compuestos expuestos en los ejemplos muestran afinidad por el receptor H3 mayor de 1 μM .

Los K_i en el H3R humano se dan a continuación para el como indicado.

Ejemplo	K_i (nM)
	1,6
	14,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

m es independientemente cada vez que aparece 1, 2 ó 3,

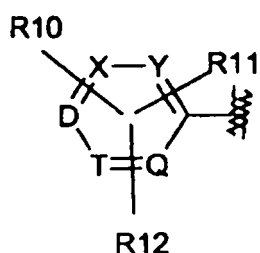
en la que opcionalmente uno o dos de los hidrógenos del $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{H}_2-$, o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ así formado puede estar reemplazado independientemente por halógeno, u opcionalmente en un carbono no adyacente al nitrógeno, uno de los hidrógenos del $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ así formado puede estar reemplazado independientemente por $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

Z representa independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados) o nitrógeno, con la condición de que cuando Z es nitrógeno entonces R6 no está unido a Z;

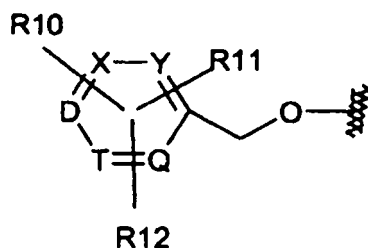
R1 y R2 son independientemente $-(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{alquilo}$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, un anillo pirrolidinilo, o un anillo piperidinilo, en la que adicionalmente el anillo azetidínico, pirrolidinilo, o piperidinilo así formado puede estar opcionalmente sustituido de uno a tres veces con R5;

R3 es independientemente $-\text{H}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o $-\text{O}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R4 es independientemente $-\text{halógeno}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_7)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R7}$, $-\text{C}(\text{O})\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), $-\text{C}(\text{O})\text{NR7R8}$, $-\text{OR7}$, $-\text{O}-\text{fenil}(\text{R10})$ (R11), $-\text{NO}_2$, $-\text{NR7R8}$, $-\text{NR7SO}_2\text{R7}$, $-\text{NR7C}(\text{O})\text{R7}$, $-\text{NR7CO}_2\text{R7}$, $-\text{NR7C}(\text{O})\text{NR7R8}$, $-\text{SR7}$, $-\text{SO}_2\text{R7}$, $-\text{SO}_2\text{NR7R8}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R7}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR7R8}$, $-\text{heteroaril}-\text{R9}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{heteroaril}-\text{R9}$, o



en la que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; y con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Y; o



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

en la que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independiente-
mente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados) o nitrógeno, con la condición
de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno,
entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10, R11,
y R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén
unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Q, y con la
condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Y;

R5 es independientemente -H, -OH, -halógeno, -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres haló-
genos), -O-alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o -alquil(C₁-C₃)-O-alquilo(C₁-C₃)
(opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R6 es independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, o -CH₃;

R7 y R8 son independientemente cada vez que aparece -H, o -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a
tres halógenos), o NR7R8 se combina para formar un anillo de cuatro a siete miembros;

R9 es independientemente cada vez que aparece -H, -CN, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a
tres halógenos);

R10, R11, y R12 son independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sus-
tituido con uno a tres halógenos), -alquil(C₁-C₇)-OH (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CN, -C(O)-
alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CO(O)R7, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇) (opcional-
mente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)NR7R8, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7,
-NR9C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -heteroaril-R9, o cuando R10 y R11 están adyacentes entre
sí pueden combinar junto con los átomos respectivos a los que están unidos para formar un anillo de heterocarbono de
cinco miembros o seis miembros que contiene al menos uno, pero no más de dos, átomos seleccionados entre O, S o
N, con la condición de que los heteroátomos no estén adyacentes entre sí, y en la que opcionalmente dicho anillo de
heterocarbono de cinco miembros o seis miembros puede contener de uno a tres dobles enlaces.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es nitrógeno y R6 no está unido a Z.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes
opcionales aquí indicados).

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

m es independientemente cada vez que aparece 1 ó 2, en el que opcionalmente uno o dos de los hidrógenos del
-CH₂-, o -CH₂-CH₂- así formado puede estar reemplazado independientemente por halógeno, u opcionalmente en
el carbono no adyacente al nitrógeno uno de los hidrógenos del -CH₂-CH₂- así formado puede estar reemplazado
independientemente por -OH, -O-alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o -alquilo(C₁-
C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

Z representa independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados);

R1 y R2 son independientemente -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o R1 y R2
y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, un anillo pirrolidinilo, o un anillo piperidinilo, en el
que adicionalmente el anillo azetidínico, pirrolidinilo, o piperidinilo así formado puede estar opcionalmente sustituido
una vez con R5;

R3 es independientemente -H, o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R5 es independientemente -H, -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos); R6 es independiente-
mente cada vez que aparece -H, -halógeno, o -CH₃;

R7 y R8 son independientemente cada vez que aparece -H, o -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a
tres halógenos), o NR7R8 se combina para formar un anillo de cuatro a siete miembros;

ES 2 325 865 T3

R9 es independientemente cada vez que aparece -H, -CN, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R10, R11, y R12 son independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alquil(C₁-C₇)-OH (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CO(O)R7, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)NR7R8, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -NR9C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -heteroaril-R9,

o cuando R10 y R11 están adyacentes entre sí pueden combinar junto con los átomos respectivos a los que están unidos para formar un anillo de heterocarbono de cinco miembros o seis miembros que contiene al menos uno pero no más de dos átomos seleccionados entre O, S o N, con la condición de que los heteroátomos no estén adyacentes entre sí, y en el que opcionalmente dicho anillo de heterocarbono de cinco miembros o seis miembros puede contener de uno a tres dobles enlaces.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

m es independientemente cada vez que aparece 2, en el que opcionalmente uno o dos de los hidrógenos del -CH₂-CH₂- así formado puede estar reemplazado independientemente por halógeno, u opcionalmente en el carbono no adyacente al nitrógeno uno de los hidrógenos del -CH₂-CH₂- así formado puede estar reemplazado independientemente por -OH, -O-alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

Z representa independientemente carbono (sustituido con hidrógeno);

R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo, o un anillo piperidinilo, en el que adicionalmente el anillo pirrolidinilo o piperidinilo así formado puede estar opcionalmente sustituido una vez con R5;

R3 es independientemente -H, o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R5 es independientemente -H, o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R6 es independientemente cada vez que aparece -H, o -halógeno, con la condición de que al menos uno de R6 sea -H;

R7 y R8 son independientemente cada vez que aparece -H, o -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o NR7R8 se combina para formar un anillo de cuatro a siete miembros;

R9 es independientemente cada vez que aparece -H, -CN, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R10, R11, y R12 son independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alquil(C₁-C₇)-OH (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CO(O)R7, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)NR7R8, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -NR9C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -heteroaril-R9, con la condición de que no más de uno de R10, R11, y R12 sea -heteroaril-R9.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

m es independientemente cada vez que aparece 2;

Z representa independientemente carbono (sustituido con hidrógeno);

R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo, en el que adicionalmente el anillo pirrolidinilo así formado puede estar opcionalmente sustituido una vez con R5;

R3 es independientemente -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R5 es independientemente -H, o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R6 es independientemente cada vez que aparece -H;

R7 y R8 son independientemente cada vez que aparece -H, o -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

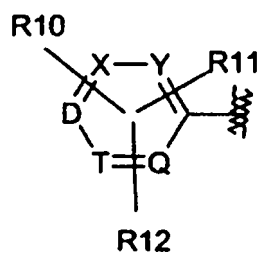
R9 es independientemente cada vez que aparece -H, -CN, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

ES 2 325 865 T3

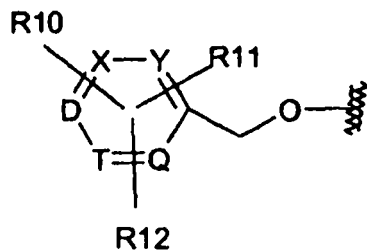
R10, R11, y R12 son independientemente cada vez que aparece -H, -halógeno, -alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alquil(C₁-C₇)-OH (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CN, -C(O)-alquilo(C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -CO(O)R7, -C(O)cicloalquilo(C₃-C₇) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)NR7R8, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -NR9C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -heteroaril-R9, con la condición de que no más de uno de R10, R11, y R12 sea -heteroaril-R9.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que R4 es independientemente:

-O-fenil(R10)(R11), -heteroaril-R9, -O-CH₂-heteroaril-R9, o



en la que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; y con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Y; o



en la que las líneas en zig-zag representan el punto de unión, y en el que Q, T, D, X, e Y representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno; con la condición, sin embargo, de que cuando D es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R10, R11, y R12 no estén unidos a Y.

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que R3 es independientemente -CH₃ y R5 es -CH₃.

9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que T es nitrógeno, y Q, D, X e Y son carbono sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados.

10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que Q y T son nitrógeno y D, X e Y son carbono sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados.

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que T y X y Q, D, e Y son carbono sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales aquí indicados.

12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que: -(CH₂)_m- es -CH₂-, -CH₂CH₂-, o -CH₂-CH₂-CH₂-, en el que uno de los hidrógenos en un carbono no adyacente al nitrógeno puede estar reemplazado por -OH o -OCH₃; Z es carbono (sustituido con hidrógeno u opcionalmente sustituido con flúor) o nitrógeno, con la condición de que cuando Z es nitrógeno entonces R6 no esté unido a Z; R1 y R2 son independientemente -CH₃, -CH₂CH₃, o -CH(CH₃)₂, en el que R1 y R2 y el nitrógeno al que están unidos pueden formar opcionalmente un anillo azetidínico, un anillo piperidínico, o un anillo pirrolidínico, en el que adicionalmente el anillo azetidínico, piperidínico, o pirrolidínico así formado puede, independientemente, estar opcionalmente sustituido

ES 2 325 865 T3

una vez con -F, -OH, -OCH₃, -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-F, o -CH₂-O-CH₃; R3 es hidrógeno o -CH₃; R4 es -Br, -OH, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -O-fenilo, -2-piridinilo, -3-piridinilo, -4-piridinilo, -pirimidinilo, -OCH₂-R14, -piridazinilo, -1H-indolilo, -fenilo, -2-tiofenilo, o -benzo[1,3]dioxolilo, en el que adicionalmente el -2-piridinilo, -3-piridinilo, -4-piridinilo, -pirimidinilo, -piridazinilo, -1H-indolilo, -fenilo, o -2-tiofenilo, puede estar opcionalmente sustituido de una a dos veces con R7 con la condición de que R7 no esté directamente unido al nitrógeno de -2-piridinilo, -3-piridinilo, -4-piridinilo, -pirimidinilo, -piridazinilo, -1H-indolilo, o el azufre de -2-tiofenilo; R6 es hidrógeno o -F; R7 es -S(O)₂-R9, -N-S(O)₂-CH₃, -S(O)CH₃, 2-metil-[1,3,4]oxadiazolilo, -CN, -C(O)N(CH₃)₂, -F, -CH₃, -CH₂-OH, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -C(O)-CH₃, -C(O)-pirrolidinilo, o -C(O)NH₂; R14 es -2-piridinilo, -3-piridinilo, -4-piridinilo, -fenilo, -tiazolilo, 4-metanosulfonil-fenilo, -5-tiofenil-2-carbonitrilo, -2-metiltiazol-4-ilo, -2-metoxi-piridin-5-ilo, 2-metil-piridin-6-ilo; y R9 es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-F, o -N(CH₃)₂.

13. El compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R4 es -Br, -OH, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -O-fenilo, -2-piridinilo, -3-piridinilo, -4-piridinilo, -pirimidinilo, -2-oximetil-piridinilo, -3-oximetilpiridinilo, -4-oximetilpiridinilo, -oximetilbenceno, -4-oximetil-2-metiltiazolilo, -4-oximetiltiazolilo, -benciloxi-4-metanosulfonilo, -5-oximetil-tiofeno-2-carbonitrilo, -5-oximetil-2-metoxi-piridilo, -2-oximetil-6-metil-piridinil-piridazinilo, -1H-indolilo, -fenilo, -2-tiofenilo, o -benzo[1,3]dioxolilo, en el que adicionalmente el -2-piridinilo, -3-piridinilo, -4-piridinilo, -pirimidinilo, -piridazinilo, -1H-indolilo, -fenilo, -2-tiofenilo, puede estar opcionalmente sustituido de una a dos veces con R7, con la condición de que R7 no esté directamente unido al nitrógeno de -2-piridinilo, -3-piridinilo, -4-piridinilo, -pirimidinilo, -piridazinilo, -1H-indolilo, o el azufre de -2-tiofenilo.

14. Un compuesto de fórmula I seleccionado entre el grupo constituido por:

2-(4-Bromo-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol;

Clorhidrato de 2-(4-bromo-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol;

Diclorhidrato de 3-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-fenil]-piridina;

2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol;

Clorhidrato de (+/-)-2-(4-bromo-fenil)-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol;

(+/-)-2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol;

N-[4'-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-bifenil-4-il]-metanosulfonamida;

2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;

4-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;

Diclorhidrato de 4-{4-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;

3-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;

Diclorhidrato de 3-{4-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;

(+/-)-2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol];

Diclorhidrato de (+/-)-4-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;

2-Metil-5-{4'-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-bifenil-4-il}-[1,3,4]oxadiazol;

Clorhidrato de 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol];

Diclorhidrato de 4-(4-{5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;

Diclorhidrato de 6-{4-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-nicotinonitrilo;

2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol];

Diclorhidrato de 3-(4-{5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;

(+/-)-1-[2-(4-Bromo-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-piperidina;

(+/-)-3-{4-[4-(2-Metil-piperidin-1-ilmetil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;

Sal diclorhidrato de (+/-)-3-{4-[4-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;

ES 2 325 865 T3

2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;

Dimetilamida del ácido 4'-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-bifenil-4-carboxílico;

5 5-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-tiofeno-2-carbonitrilo;

2-(4-Bromo-fenil)-4-[2-(S)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol;

2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[2-(S)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol;

10 Sal diclorhidrato de 3-(4-{4-[2-(S)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;

Sal diclorhidrato de 4-(4-{4-[2-(S)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;

15 2-(4-Bromo-fenil)-4-[2-(R)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol;

2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[2-(R)-(+)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol;

Sal clorhidrato de (+/-)-2-(4-butoxi-fenil)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;

20 1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina;

5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(3'-trifluorometil-bifenil-4-il)-oxazol;

25 2-(3',4'-Dimetoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;

5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(3'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-oxazol;

5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-oxazol;

30 2-(4'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;

2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-fenil)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;

35 2-(2',4'-Dimetoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;

3-Metoxi-5-{4-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-piridina;

2-(3'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;

40 2-(4'-Etanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;

2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol;

45 5-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-pirimidina;

2-Metoxi-5-{4-[5-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-pirimidina;

5-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenil}-1H-indol;

50 5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-(4-tiofen-2-il-fenil)-oxazol;

Clorhidrato de 1-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina;

55 Clorhidrato de (+/-)-1-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metil-piperidina;

Clorhidrato de 1-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2S-metil-piperidina;

2-{4-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-fenoximetil}-piridina;

60 (+/-)-2-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;

2-(4-Benciloxi-fenil)-5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;

65 2-[2-(4-Hidroxil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etanona;

2-(4-{5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;

ES 2 325 865 T3

- 2-[4-(4-Metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-5-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-piridina;
- 5 2-Etanosulfonil-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
- 4-(2-Azetidin-1-il-etil)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol;
- 1-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-piperidina;
- 10 (+/-)-1-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2-metil-piperidina;
- 1-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2S-metil-piperidina;
- 15 Clorhidrato de 4-(2-azetidin-1-il-etil)-2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol;
- Clorhidrato de 2-(4'-etanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- Clorhidrato de 4-[2-(2R-etil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol;
- 20 Clorhidrato de (4'-{5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-il)-metanol;
- Clorhidrato de (4'-{5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-3-il)-metanol;
- 25 Clorhidrato de 5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4'-(propano-1-sulfonil)-bifenil-4-il]-oxazol;
- Clorhidrato de 4-[2-(2S-fluorometil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol;
- Clorhidrato de isopropil-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-metil-amina;
- 30 4'-{5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-carbonitrilo;
- (2-{2-[6-(4-Metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-oxazol-4-il}-etil)-dimetil-amina; 3-Metoxi-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridazina; 3-Etanosulfonil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridazina;
- 35 2-(4-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
- 3-Metanosulfonil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridazina;
- 40 Sal diclorhidrato de 2-etanosulfonil-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
- 2-Metanosulfonil-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
- 45 Sal diclorhidrato de 2-metanosulfonil-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
- 2-(3-Fluoro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- 50 Sal clorhidrato de 2-(3-fluoro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
- 5-Metanosulfonil-2-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-pirimidina;
- 55 Sal clorhidrato de 5-metanosulfonil-2-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-pirimidina;
- N,N-Dimetil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 60 Clorhidrato de 4-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
- Trifluoroacetato de dietil-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-amina;
- Clorhidrato de 1-(4'-{5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-3-il)-etanona;
- 65 Clorhidrato de 2-[4'-(3-fluoro-propano-1-sulfonil)-bifenil-4-il]-5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;

ES 2 325 865 T3

Clorhidrato de 5-metil-4-[2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-trifluorometanosulfonil -bifenil-4-il)-oxazol;

Clorhidrato de 2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[3-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-propil]-oxazol;

5 Clorhidrato de 1-{2-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil}-2R-metil-piperidina;

Clorhidrato de 2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-oxazol;

Clorhidrato de 1-[2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etanol;

10 Clorhidrato de 2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[1-metoxi-2-(2R-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-metil-oxazol;

Clorhidrato de 2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-(2S-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;

15 3-Metil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridazina;

2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol;

2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-5-metil-4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazol;

20 5-{5-Metil-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-2-fenoxipiridina;

2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;

25 4-{[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol; 2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;

4-{[(3R)-3-Fluoropirrolidin-1-il]etil}-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol;

30 (3R)-1-{2-[2-(4-Bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil} pirrolidin-3-ol;

Acetato de 4-{[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]etil}-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol (sal);

(3S)-1-{2-[2-(4-Bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etil}pirrolidin-3-ol;

35 Acetato de 4-{[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]etil}-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol (sal);

2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3S)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;

40 4-{2-[(3S)-3-(Fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,3-oxazol;

2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3R)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;

4-{2-[(3R)-3-(Fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,3-oxazol;

45 L-tartrato de 3-[4-(5-{2-[(3R)-3-(fluorometil)pirrolidin-1-il]etil}-4-metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]piridina;

2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;

50 4-{2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,3-oxazol;

2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;

4-{2-[(3S)-3-Metoxipirrolidin-1-il]etil}-5-metil-2-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,3-oxazol;

55 2-(4-Bromofenil)-4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-5-metil-1,3-oxazol;

3-Metoxi-5-[4-(5-metil-4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-1,3-oxazol-2-il)-fenil]piridina;

60 5-[4-(5-Metil-4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-1,3-oxazol-2-il)fenil]tiofeno-2-carbonitrilo;

2-Metoxi-5-[4-(5-metil-4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}-1,3-oxazol-2-il)fenil]pirimidina;

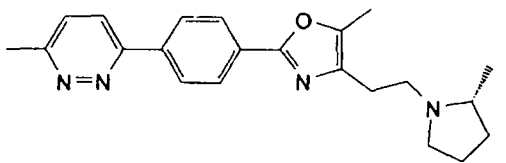
5-(4-{5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-tiofeno-2-carbonitrilo;

65 5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol;

3-(4-{5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;

4-(4-{5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;
 2-Metoxi-5-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;
 2-Metil-6-(4-{5-metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;
 5-Metil-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol;
 2-(4-{4-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenoximetil)-piridina;
 4-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-[4-(tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-oxazol;
 2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-4-il)-4-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 1-(4'-{5-Metil-4-(2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-il)-etanona;
 1-(4'-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-2-il)-etanona;
 4'-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-3-carbonitrilo;
 4'-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-2-carbonitrilo;
 2-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 2-(3'-Fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 2-(2'-Fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 2-(4'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 2-(3'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 2-(2'-Metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 4'-[5-Metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxazol-2-il]-bifenil-3-carbonitrilo;
 2-Bifenil-4-il-5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 5-Metil-2-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol;
 3-(4-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-piridina;
 5-(4-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-fenil)-pirimidina;
 Dimetilamida del ácido 4'-{5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-carboxílico;
 (4'-{5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona;
 Amida del ácido 4'-{5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 4'-{5-metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-oxazol-2-il}-bifenil-4-sulfónico; y
 5-Metil-4-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-2-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-oxazol.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula



16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 325 865 T3

17. Un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso en terapia.

5 18. Un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso.

19. El uso de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65