Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y Digitalización CSJ Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

09-96629

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** DIHIDRO Y TETRAHIDRO OXAZOLOPIRIMIDINONAS SUSTITUIDAS, PREPARACION Y USO DE LAS MISMAS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-096629- -00000-0000
Fecha: 2009-09-09 17:04:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 390

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T. P. 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Bin CAO**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

2. **Vieroslava GURUNIAN**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

3. **Sathapana KONGSAMUT**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

4. **Raymond W. KOSLEY, Jr.**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

5. **Rosy SHER**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

6. **Ryan E. HARTUNG**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/056002 Fecha: 6 de marzo de 2008
Publicación Internacional No. WO 2008/112483 A3 Fecha: 18 de septiembre de 2008

6 Título (54)

DIHIDRO Y TETRAHIDRO OXAZOLOPIRIMIDINONAS SUSTITUIDAS, PREPARACIÓN Y USO DE LAS MISMAS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 498/004

8 Prioridad SI☒ NO☐

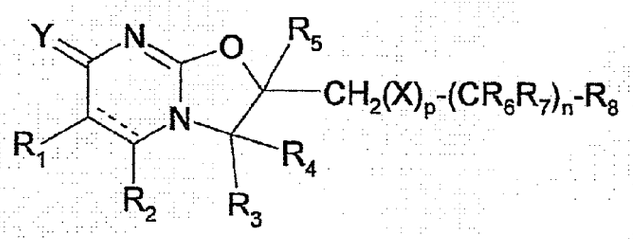
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	9 de marzo de 2007	60/893,991

9 **Comprobante de pago No.:** 09-62,603 **Fecha:** 24 de agosto de 2009
09-62,621 24 de agosto de 2009
09-61,395 19 de agosto de 2009

10 **Anexos:**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 540.000.oo.
- [x] Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por $250.000.oo.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/112483 A3
   Descripción:
   Páginas 158 en el idioma original
   Páginas 160 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 25
   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.

4. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción de un cambio en el inventor **Vieroslava GURUNIAN.**

5. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

5

ME-43

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D.C. COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14475
2004

Yo (nosotros), abajo firmado (s):I (we), the undersigned

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**
F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent
Application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª [illegible]72–35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª [illegible]72–35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso–administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso–administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above–named attorneys–at–law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating [illegible] instituted by me (us) or against me [illegible] they may substitute this Power of Attorney [illegible]

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 SET. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

6.

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma / Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification matérielle de la signature de M. Markus Jacobi apposée ci-dessus.

PARIS

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
   Le présent acte public
2. - a été signé par M. KOENIG
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de Maître

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
7. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
8. - Sous N° 81902/2005
9. - Sceau

Le signature

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

08 SET. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

K. L. ASSOCIÉS
Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris
Le 20/06/05

Le Notaire
(signature – cachet)

Alain KOENIG
NOTAIRE
28, rue de la Paix - 75002 PARIS Cedex 01

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
   Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 SET. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par Me Lacaille

3. - agissant en qualité de notaire

4. - est revêtu du sceau de Ass. CLAUDE

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

7. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel

8. - Sous N° 21203

9. - Sceau Le. signature

CONSULADO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

08 SET. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

8

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLES, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

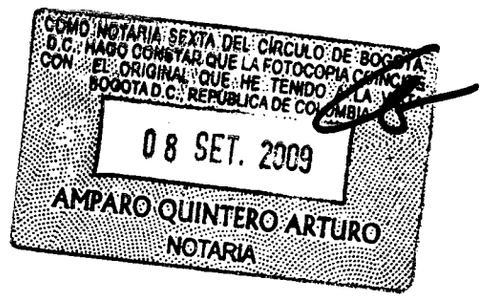
LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.
(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)
El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1448 DE
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1448 DEL
8 DE SEPTIEMBRE DE 1990
del Ministerio de Justicia

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa

   El presente Documento Público

2. Fue firmado por el Abogado Koenig

3. Quien actúa en calidad de NOTARIO

4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París 6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

   Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

   10- Firma: (Ilegible)

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 SET. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRO No. 671
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

María Eugenia Sanint

IDENTIFICADO CON C.C. No.(S)

SANTAFE DE BOGOTA D.C. 12 JUL 2005

NOTARIA SEXTA
PAEZ DAVID ESCALANTE
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

449243

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

08 SET. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 September 2008 (18.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/112483 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 498/04 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 25/06* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/056002

(22) International Filing Date: 6 March 2008 (06.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/893,991 9 March 2007 (09.03.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CAO, Bin** [CN/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). **GURUNIAN, Vieroslava** [SK/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). **KONGSAMUT, Sathapana** [US/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). **KOSLEY, Jr., Raymond, W.** [US/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). **SHER, Rosy** [US/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). **HARTUNG, Ryan E.** [US/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US).

(74) Agents: **GUPTA, Balaram** et al.; Sanofi-aventis U.S. Inc., Route 202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

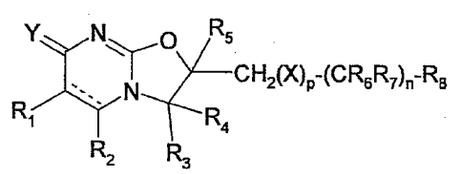
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
15 January 2009

(54) Title: SUBSTITUTED DIHYDRO AND TETRAHYDRO OXAZOLOPYRIMIDINONES, PREPARATION AND USE THEREOF



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a series of substituted dihydro and tetrahydro oxazolopyrimidinones, specifically, to a series of 2-substituted-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones and 2-substituted-2,3,5,6-tetra-hydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones of formula (I): Wherein p, n, X, Y, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 and R_8 are as defined herein. This invention also relates to methods of making these compounds including novel intermediates. The compounds of this invention are modulators of metabotropic glutamate receptors (mGluR), particularly, mGluR2 receptor. Therefore, the compounds of this invention are useful as pharmaceutical agents, especially in the treatment and/or prevention of a variety of central nervous system disorders (CNS), including but not limited to acute and chronic neurodegenerative conditions, psychoses, convulsions, anxiety, depression, migraine, pain, sleep disorders and emesis.

WO 2008/112483 A3

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 September 2008 (18.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/112483 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2008/056002

(22) International Filing Date: 6 March 2008 (06.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/893,991 9 March 2007 (09.03.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CAO, Bin** [CN/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). **GURUNIAN, Vieroslava** [SK/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). **KONGSAMUT, Sathapana** [US/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). **KOSLEY, Jr., Raymond, W.** [US/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). **SHER, Rosy** [US/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). **HARTUNG, Ryan E.** [US/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US).

(74) Agents: **GUPTA, Balaram** et al.; Sanofi-aventis U.S. Inc., Route 202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US).

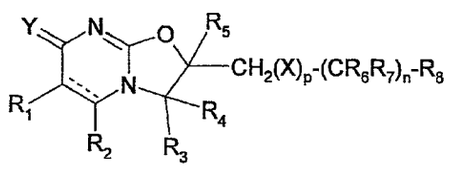
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

(54) Title: SUBSTITUTED DIHYDRO AND TETRAHYDRO OXAZOLOPYRIMIDINONES, PREPARATION AND USE THEREOF



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a series of substituted dihydro and tetrahydro oxazolopyrimidinones, specifically, to a series of 2-substituted-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones and 2-substituted-2,3,5,6-tetra-hydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones of formula (I): Wherein p, n, X, Y, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 and R_8 are as defined herein. This invention also relates to methods of making these compounds including novel intermediates. The compounds of this invention are modulators of metabotropic glutamate receptors (mGluR), particularly, mGluR2 receptor. Therefore, the compounds of this invention are useful as pharmaceutical agents, especially in the treatment and/or prevention of a variety of central nervous system disorders (CNS), including but not limited to acute and chronic neurodegenerative conditions, psychoses, convulsions, anxiety, depression, migraine, pain, sleep disorders and emesis.

WO 2008/112483 A2

SUBSTITUTED DIHYDRO AND TETRAHYDRO OXAZOLOPYRIMIDINONES, PREPARATION AND USE THEREOF

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

The present invention relates to a series of substituted dihydro and tetrahydro oxazolopyrimidinones. More specifically, the present invention relates to a series of 2-substituted-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones and 2-substituted-2,3,5,6-tetra-hydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones. This invention also relates to methods of making these compounds. The compounds of this invention are allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors (mGluR), particularly, mGluR2. Therefore, the compounds of this invention are useful as pharmaceutical agents, especially in the treatment and/or prevention of a variety of diseases including diseases associated with the central nervous system.

Description of the Art

Recently, there has been a considerable amount of research involving L-glutamate, which is the most abundant neurotransmitter in the central nervous system (CNS). More specifically, L-glutamate mediates the major excitatory pathways in mammals, and is therefore referred to as an excitatory amino acid (EAA). Thus the receptors that respond to glutamate are known as excitatory amino acid receptors (EAA receptors). Based on the extensive

research performed lately it can be readily discerned that EAAs are of great physiological importance. Particularly, EAAs are known to play a role in several physiological processes including long-term potentiation (learning and memory), the development of synaptic plasticity, motor control, respiration, cardiovascular regulation and sensory perception, just to name a few. See, e.g., Watkins & Evans, Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 21:165 (1981); Monaghan, Bridges, and Coltman, Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 29:365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen and Honore, Transactions in Pharmaceutical Science, 11:25 (1990).

Broadly, the EAA receptors are classified into two types: 1) "ionotropic" – which are directly coupled to the opening of cation channels in the cell membrane of the neurons; and 2) "metabotropic" – which are G-protein coupled receptors (GPCR). The excessive or inappropriate stimulation of EAA receptors leads to neuronal cell damage or loss by way of a mechanism known as excitotoxicity. This process has been suggested to mediate neuronal degeneration in a variety of conditions. Thus there is a renewed interest in developing small molecule new drugs to alleviate these conditions.

The metabotropic glutamate receptors (mGluR) are a highly heterogeneous family of glutamate receptors that are linked to multiple second-messenger pathways. One function of these receptors is to modulate the presynaptic release of glutamate and the postsynaptic sensitivity of the neuronal cell to glutamate excitation. Thus it has been reported widely in the literature that agonists and antagonists of these receptors are useful in the treatment of a variety of disease conditions including acute and chronic neurodegenerative conditions, psychoses, convulsions, anxiety, depression, migraine, pain, sleep disorders and emesis.

The metabotropic glutamate receptors (mGluR) are again classified into three groups based on receptor homology and signaling mechanisms. Among them, recent pharmacological and histochemical studies have suggested that the group II mGluR (mGluR2 and mGluR3) plays crucial roles in the control of emotional states. For example, MGS0039, a selective group II mGluR antagonist, has been shown to exhibit dose-dependent antidepressant-like effects in some animal models. See, e.g., Kawashima, et al., Neurosci. Lett., 2005, 378(3):131-4.

Recently, it has also been reported that glutamate/N-methyl-D-aspartate glutamate receptors (NMDAR) are implicated in schizophrenia. This was indeed supported by the observation that administration of NMDAR blockers to human volunteers is psychotomimetic

and administration to schizophrenia patients exacerbates pre-existing symptoms. For example, systemic administration of group II mGluR agonists suppress phencyclidine (PCP) induced behavioral effects and the increase in glutamate efflux. It has also been observed that activation of group II mGluRs (mGluR2 and mGluR3) decreases glutamate release from presynaptic nerve terminals, suggesting that group II mGluR agonists may be beneficial in the treatment of schizophrenia. See, e.g., Chavez-Noriega et al., Current Drug Targets – CNS & Neurological Disorders, 2002, 1, 261-281.

Although there is a great deal of interest in developing small molecule drugs that are active at the mGluR sites, the researchers are faced with a lack of potent and selective molecules. In spite of this, there are innumerable reports highlighting the great interest around these potential therapeutic targets. See, e.g., Sabbatini and Micheli, Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(11):1593-1604.

However, there is still a need to develop selective compounds for one subtype over another metabotropic glutamate receptor site. One strategy that has recently emerged involves the discovery of allosteric modulators that do not bind at the glutamate binding site. An allosteric modulator only works if the agonist (glutamate) is present at the orthosteric binding site; thus, an allosteric modulator will only potentiate or block effects produced by the presence of an agonist, but have no activity on its own. Such a strategy is believed to confer greater specificity to desired pharmacological effects because they affect the normal physiological activity of the agonist.

In addition, there is still a considerable interest in developing small molecule "drug like" compounds that exhibit improved potency and modulation of mGluR2 as well as improved brain penetration. There is also an interest in developing modulators of mGluR2 that are devoid of typical side effects exhibited by typical and atypical antipsychotic compounds, such as for example extrapyramidal symptoms including tardive dyskinesia, weight gain, etc. It is also expected that allosteric modulators that exhibit improved subtype selectivity will feature an improved pharmacological safety profile. It is further believed that a selective modulator of mGluR2 will also exhibit efficacy on cognitive dysfunction in schizophrenia patients thereby improving working memory and positive symptoms.

All of the references described herein are incorporated herein by reference in their entirety.

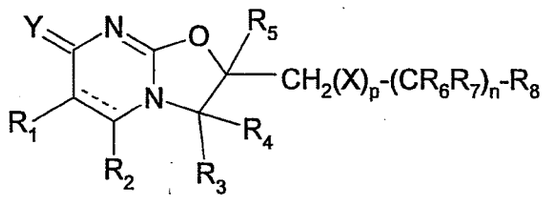
Accordingly, it is an object of this invention to provide a series of substituted dihydro and tetrahydro oxazolopyrimidinones which are potent modulators of mGluR2.

It is also an object of this invention to provide processes for the preparation of the substituted dihydro and tetrahydro oxazolopyrimidinones as disclosed herein.

Other objects and further scope of the applicability of the present invention will become apparent from the detailed description that follows.

SUMMARY OF THE INVENTION

Thus in accordance of this invention there are provided compounds of the formula I:



(I)

wherein:

---- is a single or a double bond;

p is 0 or 1;

n is an integer from 0 to 3;

X is oxygen, sulfur or NR_{21}, wherein R_{21} is hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

Y is oxygen or sulfur;

R_1 and R_2 are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, CF_3, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfinyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfinyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfonyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfanyl mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfinyl mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfonyl mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})aryl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})aryl mono- or difluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})aryl mono- or difluoro$(C_2\text{-}C_4)$alkyloxy, (C_6,C_{10})aryloxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})arylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl,

(C_6,C_{10})arylsulfinyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})arylsulfonyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, mono- or difluoro$(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkoxy$(C_0$-$C_4)$alkyl, mono- or difluoro$(C_3$-$C_8)$cycloalkyloxy$(C_0$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl mono- or difluoro $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl mono- or difluoro $(C_2$-$C_4)$alkyloxy, $(C_3$-$C_8)$cycloalkylsulfanyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkylsulfinyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkylsulfonyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, heteroaryl$(C_0$-$C_4)$alkyl, heteroaryl mono- or difluoro$(C_1$-$C_4)$alkyl, heteroaryloxy$(C_0$-$C_4)$alkyl, heteroaryloxy mono- or difluoro$(C_2$-$C_4)$alkyl, heteroarylsulfanyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, heteroarylsulfinyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, heteroarylsulfonyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, saturated heterocyclic$(C_0$-$C_4)$alkyl, saturated heterocyclic mono- or di-fluoro$(C_1$-$C_4)$alkyl, saturated heterocyclyloxy$(C_0$-$C_4)$alkyl, saturated heterocyclyloxy mono- or di-fluoro$(C_2$-$C_4)$alkyl, saturated heterocyclylsulfanyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, heterocyclylsulfinyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, heterocyclylsulfonyl$(C_0$-$C_4)$alkyl, $-CO_2R_{22}$ or $-CONR_{23}R_{24}$ wherein R_{22}, R_{23} and R_{24} are the same or different and independently of each other selected from hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl; and wherein R_1 and R_2 are optionally further substituted;

R_3 and R_4 are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, and (C_6,C_{10})aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl; or

R_3 and R_4 taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted C_5-C_7 carbocyclic ring;

R_5, R_6 and R_7 are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl and $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl;

R_8 is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted naphthyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptanyl, substituted or unsubstituted hexahydrofluorenyl, substituted or unsubstituted $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, substituted or unsubstituted furanyl, substituted or unsubstituted benzofuranyl, substituted or unsubstituted thiophenyl, substituted or unsubstituted benzothiophenyl, substituted or

unsubstituted indolyl, substituted or unsubstituted benzothiazolyl, substituted or unsubstituted thiazolyl, substituted or unsubstituted pyrrolyl, substituted or unsubstituted pyridyl, substituted or unsubstituted tetrahydroisoquinolinyl, substituted or unsubstituted tetrahydroquinolinyl, substituted or unsubstituted isoquinolinyl, substituted or unsubstituted quinolinyl, substituted or unsubstituted tetrahydrodibenzofuranyl and substituted or unsubstituted hexahydrodibenzofuranyl;

wherein said substituents are selected from the group consisting of CF_3, OCF_3, halogen, CN, SF_5, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonyl, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted $(C_6\text{-}C_{16})$spirocycloalkyl, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted heteroaryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, substituted or unsubstituted $(C_8\text{-}C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy, substituted or unsubstituted heteroaryloxy, substituted or unsubstituted piperidinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted piperazinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted $(C_4\text{-}C_7)$lactam, substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted tetrahydrofuranyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted 1,3-dioxanyl, substituted or unsubstituted 1,3-dioxolanyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxyethoxy, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyloxyethoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxyethoxy and substituted or unsubstituted heteroaryloxyethoxy; wherein

m is an integer from 0 to 10;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl; or

R_9 and R_{10} taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted $C_3\text{-}C_8$ carbocyclic ring;

and wherein said substituents are selected from the aforementioned substituents.

The compound of formula I can be present as a salt. It can also present as an enantiomer, a stereoisomer or a tautomer or a racemic mixture thereof. All of these forms are part of this invention.

However, with the proviso that:

when ---- is a double bond, X and Y are oxygen, p is 1, n is 0, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 are hydrogen and R_2 is either hydrogen or methyl, then R_8 is not 2-methylphenyl; and

when ---- is a double bond, X and Y are oxygen, p is 1, n is 0 and R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 are hydrogen, then R_8 is not phenyl.

More specifically, the following compounds are excluded from this invention:

2-(2-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

5-methyl-2-(2-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

5-methyl-2-phenoxymethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and

2-phenoxymethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

In addition, various embodiments of this invention including pharmaceutical compositions comprising various compounds of this invention as well as their use in the treatment of a variety of disorders and/or disease conditions as disclosed herein are also part of this invention all of which are described in detail below.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The terms as used herein have the following meanings:

As used herein, the expression "(C_1-C_4)alkyl" includes methyl and ethyl groups, and straight-chained or branched propyl and butyl groups. Particular alkyl groups are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl and tert-butyl. Similarly, the expression "(C_1-C_{10})alkyl" includes all of the (C_1-C_4)alkyl as described above and further includes straight chained or branched pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl and decyl groups. Further, the expression "(C_1-C_{20})alkyl" includes all of the possible straight chained or branched alkyl groups containing from 1 to 20 carbon atoms. It should particularly be noted that any of the feasible branched (C_1-C_4)alkyl group, (C_1-C_{10})alkyl group or (C_1-C_{20})alkyl group known in the art is encompassed by this expression. Derived expressions such as "(C_1-C_4)alkoxy" or "(C_1-C_{10})alkoxy", "(C_1-

C_4)thioalkyl" or "(C_1-C_{10})thioalkyl", "(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl" or "(C_1-C_{10})alkoxy(C_1-C_{10})alkyl", "hydroxy(C_1-C_4)alkyl" or "hydroxy(C_1-C_{10})alkyl", "(C_1-C_4)alkylcarbonyl" or "(C_1-C_{10})alkylcarbonyl", "(C_1-C_4)alkoxycarbonyl(C_1-C_4)alkyl", "(C_1-C_4)alkoxycarbonyl", "amino(C_1-C_4)alkyl", "(C_1-C_4)alkylamino", "(C_1-C_4)alkylcarbamoyl(C_1-C_6)alkyl", "(C_1-C_4)dialkylcarbamoyl(C_1-C_4)alkyl" "mono- or di-(C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl", "amino(C_1-C_4)alkylcarbonyl" "diphenyl(C_1-C_4)alkyl", "phenyl(C_1-C_4)alkyl", "phenylcarboyl(C_1-C_4)alkyl", "phenoxy(C_1-C_4)alkyl" and "(C_1-C_4)alkylsulfonyl," are to be construed accordingly. Similarly other derived expressions, such as (C_1-C_4)alkoxyethoxy shall be construed accordingly. Another derived expression mono- or di-fluoro(C_1-C_4)alkyl shall mean that one or two of the hydrogens are replaced with fluorine. Representative examples of monofluoro(C_1-C_4)alkyl include fluoromethyl, 2-fluoro-eth-1-yl or 1-fluoro-eth-1-yl, 1-fluoro-1-methyl-eth-1-yl, 2-fluoro-1-methyl-eth-1-yl, 3-fluoro-prop-1-yl, and the like. Representative examples of difluoro(C_1-C_4)alkyl include difluoromethyl, 2,2-difluoro-eth-1-yl, 1,2-difluoro-eth-1-yl or 1,1-difluoro-eth-1-yl, 1,2-difluoro-1-methyl-eth-1-yl, 2,2-difluoro-1-methyl-eth-1-yl, 1,3-difluoro-prop-1-yl, and the like.

As used herein, the expression "(C_3-C_8)cycloalkyl" includes all of the known cyclic radicals. Representative examples of "cycloalkyl" includes without any limitation cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, and the like. Derived expressions such as "cycloalkoxy" or "cycloalkyloxy", "cycloalkyloxyethoxy", "cycloalkylalkyl", "cycloalkylaryl", "cycloalkylcarbonyl" are to be construed accordingly. It should further be noted that the expression "(C_5-C_8)carbocyclic" shall have the same meaning as "(C_5-C_8)cycloalkyl".

As used herein the expression "(C_1-C_6)acyl" shall have the same meaning as "(C_1-C_6)alkanoyl", which can also be represented structurally as "R-CO-," where R is a (C_1-C_5)alkyl as defined herein. Additionally, "(C_1-C_5)alkylcarbonyl" shall mean same as (C_1-C_6)acyl. Specifically, "(C_1-C_6)acyl" shall mean formyl, acetyl or ethanoyl, propanoyl, n-butanoyl, etc. Derived expressions such as "(C_1-C_6)acyloxy" and "(C_1-C_6)acyloxyalkyl" are to be construed accordingly.

As used herein, the expression "(C_4-C_7)lactam" represents all of the known (C_4-C_7)cyclic amide. Representative examples of "(C_4-C_7)lactam" includes azetidin-2-one, pyrrolidin-2-one, piperidin-2-one and azepan-2-one.

As used herein, the expression "(C_1-C_6)perfluoroalkyl" means that all of the hydrogen atoms in said alkyl group are replaced with fluorine atoms. Illustrative examples include trifluoromethyl and pentafluoroethyl, and straight-chained or branched heptafluoropropyl, nonafluorobutyl, undecafluoropentyl and tridecafluorohexyl groups. Derived expression, "(C_1-C_6)perfluoroalkoxy", is to be construed accordingly.

As used herein, the expression "mono- or difluoro(C_1-C_4)alkyl" means that any of the alkyl groups are substituted with one or two fluorine atoms. Such examples include, without any limitation, fluoromethyl, 1-fluoroethyl, 1-fluoropropyl, 1,1- or 1,2-difluoroethyl, 1,1-, 1,2- or 1,3-difluoropropyl, 1,1-, 1,2-, 1,3- or 1,4-difluorobutyl and so on. The derived expressions, "mono- or di-fluoro(C_1-C_4)alkoxy(C_0-C_4)alkyl, mono- or di-fluoro(C_1-C_4)alkylsulfanyl(C_0-C_4)alkyl, mono- or di-fluoro(C_1-C_4)alkylsulfinyl(C_0-C_4)-alkyl, mono- or di-fluoro(C_1-C_4)alkylsulfonyl(C_0-C_4)alkyl" shall be construed accordingly. However, in these situations, the placement of fluorine atom does become important. It is generally preferred that there is no fluorine atom on the carbon next to the oxygen, sulfur, sulfinyl or sulfonyl group. Thus, for instance, when the generic group is mono- or difluoroethoxymethyl, the preferred examples include only 2-fluoro-ethoxymethyl or 2,2-difluoroethoxymethyl, and the like.

As used herein mono- or difluoro (C_3-C_8)cycloalkyl shall mean one or two of the hydrogen atoms are replaced with fluorine atoms. Representative examples include fluorocyclohexyl, 1,2-, 2,2- or 1,3-difluorocyclohexyl, fluorocyclopentyl, 1,2-, 2,2- or 1,3-difluorocyclopentyl, and the like.

As used herein, the expression "(C_6,C_{10})aryl" means substituted or unsubstituted phenyl or naphthyl. Specific examples of substituted phenyl or naphthyl include o-, p-, m-tolyl, 1,2-, 1,3-, 1,4-xylyl, 1-methylnaphthyl, 2-methylnaphthyl, etc. "Substituted phenyl" or "substituted naphthyl" also include any of the possible substituents as further defined herein or one known in the art. Derived expressions "(C_6,C_{10})aryloxy" and "(C_6,C_{10})aryloxyethoxy" shall be construed accordingly.

As used herein, the expression "(C_6,C_{10})aryl(C_1-C_4)alkyl" means that the (C_6,C_{10})aryl as defined herein is further attached to (C_1-C_4)alkyl as defined herein. Representative examples include benzyl, phenylethyl, 2-phenylpropyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl and the like. Similarly, another derived expression "(C_6,C_{10})aryl(C_3-C_8)cycloalkyl" shall be construed accordingly. Representative examples of said expression include without any

limitation, phenylcyclopropyl, 1-naphthylcyclopropyl, phenylcyclohexyl, 2-naphthylcyclopentyl, and the like.

As used herein, the expression "heteroaryl" includes all of the known heteroatom containing aromatic radicals. Representative 5-membered heteroaryl radicals include furanyl, thienyl or thiophenyl, pyrrolyl, isopyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, and the like. Representative 6-membered heteroaryl radicals include pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, and the like radicals. Representative examples of bicyclic heteroaryl radicals include, benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolyl, benzimidazolyl, indazolyl, furopyridyl, thienopyridyl, and the like radicals. Derived expressions "heteroaryloxy" and "heteroaryloxyethoxy" shall be construed accordingly.

As used herein, the expression "heterocycle" or "saturated heterocyclic" includes all of the known reduced heteroatom containing cyclic radicals. Representative 5-membered heterocycle radicals include tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolidinyl, 2-thiazolinyl, tetrahydrothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, and the like. Representative 6-membered heterocycle radicals include piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyranyl, 1,3-dioxanyl, thiomorpholinyl, and the like. Various other heterocycle radicals include, without limitation, aziridinyl, azepanyl, diazepanyl, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, and triazocanyl, and the like.

As used herein, the expression "(C_6-C_{13})bicyclic" includes all of the known bicyclic radicals. Representative examples of "bicyclic" includes without any limitation bicyclo[2.1.1]hexane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[[3.2.1]octane, bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.2]nonane, bicyclo[3.3.1]nonane, bicyclo[3.3.2]decane, bicyclo[4.3.1]decane, bicyclo[4.4.1]undecane, bicyclo[5.4.1]dodecane, and the like. Derived expressions such as "bicycloalkoxy", "bicycloalkylalkyl", "bicycloalkylaryl", "bicycloalkylcarbonyl" are to be construed accordingly.

"Halogen" (or "halo") means chlorine (chloro), fluorine (fluoro), bromine (bromo), and iodine (iodo).

As used herein, "patient" means a warm blooded animal, such as for example rats, mice, dogs, cats, guinea pigs, and primates such as humans.

As used herein, the expression "pharmaceutically acceptable carrier" means a non-toxic solvent, dispersant, excipient, adjuvant, or other material which is mixed with the

compound of the present invention in order to permit the formation of a pharmaceutical composition, i.e., a dosage form capable of administration to the patient. One example of such a carrier is pharmaceutically acceptable oil typically used for parenteral administration.

The term "pharmaceutically acceptable salts" as used herein means that the salts of the compounds of the present invention can be used in medicinal preparations. Other salts may, however, be useful in the preparation of the compounds according to the invention or of their pharmaceutically acceptable salts. Suitable pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include acid addition salts which may, for example, be formed by mixing a solution of the compound according to the invention with a solution of a pharmaceutically acceptable acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, fumaric acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, malic acid, ascorbic acid, succinic acid, glutaric acid, acetic acid, salicylic acid, cinnamic acid, 2-phenoxybenzoic acid, hydroxybenzoic acid, phenylacetic acid, benzoic acid, oxalic acid, citric acid, tartaric acid, glycolic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, carbonic acid or phosphoric acid. The acid metal salts such as sodium monohydrogen orthophosphate and potassium hydrogen sulfate can also be formed. Also, the salts so formed may present either as mono- or di- acid salts and can exist substantially anhydrous or can be hydrated. Furthermore, where the compounds of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof may include alkali metal salts, e.g. sodium or potassium salts; alkaline earth metal salts, e.g. calcium or magnesium salts, and salts formed with suitable organic ligands, e.g. quaternary ammonium salts.

As used herein, the term “prodrug” shall have the generally accepted meaning in the art. One such definition includes a pharmacologically inactive chemical entity that when metabolized or chemically transformed by a biological system such as a mammalian system is converted into a pharmacologically active substance.

The expression "stereoisomers" is a general term used for all isomers of the individual molecules that differ only in the orientation of their atoms in space. Typically it includes mirror image isomers that are usually formed due to at least one asymmetric center (enantiomers). Where the compounds according to the invention possess two or more asymmetric centers, they may additionally exist as diastereoisomers, also certain individual molecules may exist as geometric isomers (cis/trans). Similarly, certain compounds of this invention may exist in a mixture of two or more structurally distinct forms that are in rapid

equilibrium, commonly known as tautomers. Representative examples of tautomers include keto-enol tautomers, phenol-keto tautomers, nitroso-oxime tautomers, imine-enamine tautomers, etc. It is to be understood that all such isomers and mixtures thereof in any proportion are encompassed within the scope of the present invention.

The term "solvate" as used herein means that an aggregate that consists of a solute ion or molecule with one or more solvent molecules. Similarly, a "hydrate" means that a solute ion or molecule with one or more water molecules.

In a broad sense, the term "substituted" is contemplated to include all permissible substituents of organic compounds. In a few of the specific embodiments as disclosed herein, the term "substituted" means substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_{20})alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)perfluoroalkyl, phenyl, hydroxy, -CO_2H, an ester, an amide, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)thioalkyl, (C_1-C_6)perfluoroalkoxy, -NH_2, Cl, Br, I, F, CN, SF_5, -NH-lower alkyl, and -N(lower alkyl)$_2$, unless otherwise noted. However, any of the other suitable substituents known to one skilled in the art can also be used in these embodiments.

"Therapeutically effective amount" means an amount of the compound which is effective in treating the named disease, disorder or condition.

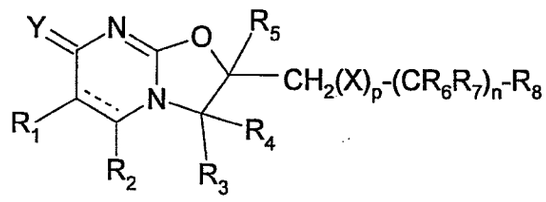
The term "treating" refers to:

(i) preventing a disease, disorder or condition from occurring in a patient that may be predisposed to the disease, disorder and/or condition, but has not yet been diagnosed as having it;

(ii) inhibiting the disease, disorder or condition, i.e., arresting its development; and

(iii) relieving the disease, disorder or condition, i.e., causing regression of the disease, disorder and/or condition.

Thus, in accordance with the practice of this invention there is provided a compound of the formula I:



(I)

wherein:

---- is a single or a double bond;

p is 0 or 1;

n is an integer from 0 to 3;

X is oxygen, sulfur or NR_{21}, wherein R_{21} is hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

Y is oxygen or sulfur;

R_1 and R_2 are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, CF_3, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfinyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfinyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfonyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfanyl mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfinyl mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfonyl mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})aryl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})aryl mono- or difluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})aryl mono- or difluoro$(C_2\text{-}C_4)$alkyloxy, (C_6,C_{10})aryloxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})arylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})arylsulfinyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})arylsulfonyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or difluoro$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or difluoro$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyloxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl mono- or difluoro $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl mono- or difluoro $(C_2\text{-}C_4)$alkyloxy, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkylsulfinyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkylsulfonyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, hydroxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, heteroaryl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, heteroaryl mono- or difluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, heteroaryloxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, heteroaryloxy mono- or difluoro$(C_2\text{-}C_4)$alkyl, heteroarylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, heteroarylsulfinyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, heteroarylsulfonyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, saturated heterocyclic$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, saturated heterocyclic mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, saturated heterocyclyloxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, saturated heterocyclyloxy mono- or di-fluoro$(C_2\text{-}C_4)$alkyl, saturated heterocyclylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl,

heterocyclylsulfinyl(C_0-C_4)alkyl, heterocyclylsulfonyl(C_0-C_4)alkyl, -CO_2R_{22} or -$CONR_{23}R_{24}$ wherein R_{22}, R_{23} and R_{24} are the same or different and independently of each other selected from hydrogen or (C_1-C_4)alkyl; and wherein R_1 and R_2 are optionally further substituted;

R_3 and R_4 are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl and (C_6,C_{10})aryl(C_1-C_4)alkyl; or

R_3 and R_4 taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted C_5-C_7 carbocyclic ring;

R_5, R_6 and R_7 are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_4)alkyl and (C_3-C_8)cycloalkyl;

R_8 is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted naphthyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptanyl, substituted or unsubstituted hexahydrofluorenyl, substituted or unsubstituted (C_3-C_8)cycloalkyl, substituted or unsubstituted furanyl, substituted or unsubstituted benzofuranyl, substituted or unsubstituted thiophenyl, substituted or unsubstituted benzothiophenyl, substituted or unsubstituted indolyl, substituted or unsubstituted benzothiazolyl, substituted or unsubstituted thiazolyl, substituted or unsubstituted pyrrolyl, substituted or unsubstituted pyridyl, substituted or unsubstituted tetrahydroisoquinolinyl, substituted or unsubstituted tetrahydroquinolinyl, substituted or unsubstituted isoquinolinyl, substituted or unsubstituted quinolinyl, substituted or unsubstituted tetrahydrodibenzofuranyl and substituted or unsubstituted hexahydrodibenzofuranyl;

wherein said substituents are selected from the group consisting of CF_3, OCF_3, halogen, CN, SF_5, straight or branched chain (C_1-C_{20})alkyl, (C_1-C_4)alkylsulfonyl, substituted or unsubstituted (C_3-C_{10})cycloalkyl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted (C_6-C_{16})spirocycloalkyl, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted heteroaryl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl(C_3-C_8)cycloalkyl, substituted or unsubstituted (C_8-C_{13})bicyclic, substituted or

unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain (C_1-C_{20})alkoxy, substituted or unsubstituted (C_3-C_{10})cycloalkoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy, substituted or unsubstituted heteroaryloxy, substituted or unsubstituted piperidinyl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted piperazinyl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted (C_4-C_7)lactam, substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted tetrahydrofuranyl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted 1,3-dioxanyl, substituted or unsubstituted 1,3-dioxolanyl, (C_1-C_4)alkoxyethoxy, substituted or unsubstituted (C_3-C_8)cycloalkyloxyethoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxyethoxy and substituted or unsubstituted heteroaryloxyethoxy; wherein

m is an integer from 0 to 10;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or (C_1-C_4)alkyl; or

R_9 and R_{10} taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted C_3-C_8 carbocyclic ring;

and wherein said substituents are selected from the aforementioned substituents.

The compound of formula I can be present as a salt. It can also present as an enantiomer, a stereoisomer or a tautomer or a racemic mixture thereof. All of these forms are part of this invention.

However, with the proviso that:

when ---- is a double bond, X and Y are oxygen, p is 1, n is 0, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 are hydrogen and R_2 is either hydrogen or methyl, then R_8 is not 2-methylphenyl;

when ---- is a double bond, X and Y are oxygen, p is 1, n is 0 and R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 are hydrogen, then R_8 is not phenyl; and

when ---- is a single bond, X and Y are oxygen, p is 1, n is 0, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 are hydrogen and R_2 is either hydrogen or methyl, then R_8 is not phenyl.

More specifically, the following compounds are excluded from this invention:

2-(2-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

5-methyl-2-(2-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
5-methyl-2-phenoxymethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and
2-phenoxymethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

The compounds that are excluded from this invention are known in the prior art. For instance, Forfar et. al., J. Heterocyclic Chem., 38, 823-827 (2001), discloses two of the above excluded compounds. The other three excluded compounds are disclosed by Forfar et. al., Arch. Pharm. (Weinheim), 323, 905-909 (1990). Both of these references are incorporated herein by reference in their entirety.

As also noted above, various substituents as defined for formula (I) can further be optionally substituted by any of the art recognized substituents some of which are generically described herein and a few of the specific substituents are enumerated by way of specific examples. More particularly, various R_1 and R_2 as described herein can further be optionally substituted with one or more substituents as described herein.

In an embodiment of this invention the compound of formula (I) of this invention has the following substituents:

---- is a double bond;

p is 1;

n is 0;

X and Y are oxygen;

R_1 and R_2 are the same or different and independently of each other selected from hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})aryl, (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, hydroxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl or $-CO_2C_2H_5$;

R_3, R_4 and R_5 are hydrogen;

R_8 is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptanyl, substituted or unsubstituted hexahydrofluorenyl and substituted or unsubstituted cyclohexyl; wherein

said substituents are selected from the group consisting of CF_3, OCF_3, SF_5, fluorine, chlorine, bromine, CN, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, substituted or unsubstituted $(C_8\text{-}C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy, substituted or unsubstituted heteroaryloxy, and substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl$(CR_9R_{10})_m$; wherein

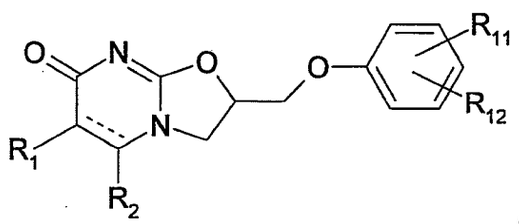
m is an integer from 0 to 2;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl; or

R_9 and R_{10} taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted $C_3\text{-}C_8$ ring.

As noted above, the substituents of R_8 moiety can be any of the suitable art recognized substituents including the specific moieties enumerated for R_8 above. Further, this embodiment of the invention includes compound of formula (I) in the salt form as well as it can also present in any of the stereoisomeric form including an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

In another embodiment, the compound of this invention can be represented by formula II:



(II)

wherein:

---- is a single or a double bond;

R_1 and R_2 are the same or different and independently of each other selected from hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, mono- or di-

fluoro(C_1-C_4)alkyl, mono- or di-fluoro(C_1-C_4)alkoxy(C_0-C_4)alkyl, (C_1-C_{10})alkoxy(C_0-C_4)alkyl, (C_6,C_{10})aryl, (C_6,C_{10})aryl(C_1-C_4)alkyl, phenylsulfanyl(C_0-C_4)alkyl, phenylsulfinyl(C_0-C_4)alkyl, phenylsulfonyl(C_0-C_4)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_0-C_4)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkoxy(C_0-C_4)alkyl, hydroxy(C_1-C_4)alkyl or -$CO_2C_2H_5$;

R_{11} and R_{12} are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, CF_3, OCF_3, SF_5, fluorine, chlorine, bromine, CN, straight or branched chain (C_1-C_{20})alkyl, substituted or unsubstituted (C_3-C_{10})cycloalkyl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl(C_3-C_8)cycloalkyl, substituted or unsubstituted (C_8-C_{13})bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain (C_1-C_{20})alkoxy, substituted or unsubstituted (C_3-C_{10})cycloalkoxy, substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy and substituted or unsubstituted heteroaryloxy; and wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or (C_1-C_4)alkyl;

Again, the substituents on some of the groups listed for R_{11} and R_{12} can be same as the ones listed for R_{11} and R_{12} or any of the suitable art recognized substituents can be used as described herein. For instance, said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain (C_1-C_{10})alkyl, phenyl, indanyl and imidazolyl. The compound of formula (II) can be present in the form of a salt. Also, this invention encompasses an enantiomer, stereoisomer or a tautomer or a racemic mixture of compound of formula (II).

As specific examples of compound of formula (II), the following compounds may be enumerated without any limitations.

2-(4-isopropyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;

2-(3-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(3,4-dimethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-isopropyl-3-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-tert-butyl-2-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(2,4-di-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[4-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;
2-[4-(1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[2-chloro-4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo [3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-bromo-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-chloro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-fluoro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(3,4-dichloro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(3,4-difluoro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-chloro-4-(7-oxo-2,3-dihydro-7H-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-2-ylmethoxy)-benzonitrile;
2-(4-trifluoromethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(3-trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(3,4-dimethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclopentyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[4-(4,4-dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[4-(3,3-dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[4-(4-tert-butyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;

2-(biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;

2-(4-indan-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-tricyclo[3.3.1.13,7]decan-2-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;

2-(4-imidazol-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-(1-phenyl)-cyclohexyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methylsulfanyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-6-benzenesulfonyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

6-benzenesulfinyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[32-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfonyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfinyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-phenylsulfanylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-benzenesulfonylmethyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethanesulfonylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

All of the above enumerated compounds can also present in the form of a salt as well as an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof; all of which are part of this invention.

More specifically, the following compounds are enumerated as compounds of formula (II):

2-[4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-isopropyl-3-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[4-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;

2-[4-(1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclopentyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[4-(4,4-dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[4-(4-tert-butyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;

2-(4-indan-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-3,5-dimethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[3-methyl-4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-isopropyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-(2-methoxy-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5,6-diethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a] pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-phenylsulfanyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-hydroxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-cyclohexyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(2-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4'-propyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(2',3'-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4'-ethoxy-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(2'-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethylsulfanylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-fluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-5-methoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-5-fluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

As noted above, any of the above enumerated compounds can exist in the form of a salt or as an enantiomer, stereoisomer or a tautomer or a racemic mixture; all of which are part of this invention.

In another embodiment, as examples of stereospecific isomers, the following compounds encompassed by the compound of formula (II) may be enumerated:

2(S)-(4-bromo-phenoxymethyl)-2,3(S)-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2(S)-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;

2(S)-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzyloxy]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one;

2(S)-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(*S*)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-3-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-[4-(3,3-dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-[4-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyloxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-phenoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-tert-butyloxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(*S*)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(2S,6R)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(2S,6S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(2S,6R)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(2S,6S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(*S*)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-propyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(*S*)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-phenyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-[4-(4-tert-butyl-phenoxy)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-oxazolo[3,2-a]pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester;

(S)-2-[4-(4-cyclohexyl-phenoxy)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-ethyl-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-pentafluorosulfur-benzyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-ethyl-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-3-isopropyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-3-ethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-cyclopropyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-n-butyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-cyclopentyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-isobutyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-fluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(1-fluoro-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-fluoromethyl-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-methoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-butyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-cyclopentyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7one;

(S)-5-methyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-ethyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-fluoromethyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-methoxymethyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-[4-(4-isopropyl-phenoxy)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-cyclopropyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-isobutyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethoxy-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

Again, all of the above enumerated compounds may exist in the form of a salt as described herein, all of which are part of this invention.

In another embodiment, a few other specific examples of stereospecific isomers within the scope of the compound of formula (II) without any limitation are the following:

2(R)-(4-bromo-phenoxymethyl)-2,3(R)-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

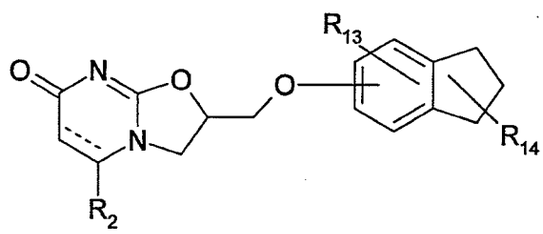
2(R)-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;

2(R)-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and

2(R)-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

Again, all of these compounds can exist in a variety of different salt forms as described herein and all of such salts form part of this invention.

In another embodiment, the compound of this invention can be represented by formula III:



(III)

wherein:

---- is a double bond;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

if R_{13} is attached to the aromatic ring, then

R_{13} is hydrogen, CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

if R_{13} and R_{14} are both attached to the saturated ring, then

R_{13} and R_{14} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl or phenyl$(CR_9R_{10})_m$; or

R_{13} and R_{14} taken together with the carbon atom or carbon atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted $C_3\text{-}C_6$ carbocyclic ring; and

wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl.

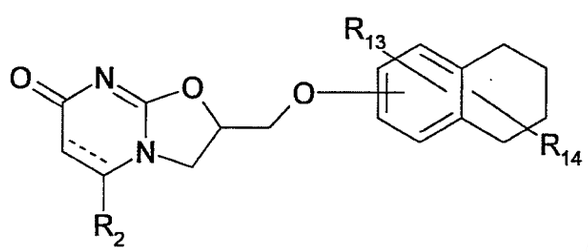
As noted above, the substituents on some of the groups listed for R_{13} and R_{14} can be the same as the ones listed for R_{13} and R_{14} or any of the suitable art recognized substituents can be used as described herein. For instance, said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl and phenyl. The compound of formula (III) can also present in the form of a salt. Additionally, the compound of formula (III) can be present as a specific enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture; all such forms are part of this invention.

As a specific example of the compound of formula (III) without any limitation, the following compound is enumerated:

2-(indan-5-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

The above compound can present in the form of a salt or as an enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture.

In another embodiment of this invention, the compound of this invention can be represented by formula IV:



(IV)

wherein:

---- is a double bond;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

if R_{13} is attached to the aromatic ring, then

R_{13} is hydrogen, CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

if R_{13} and R_{14} are both attached to the saturated ring, then

R_{13} and R_{14} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl or phenyl$(CR_9R_{10})_m$; or

R_{13} and R_{14} taken together with the carbon atom or carbon atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted $C_3\text{-}C_6$ carbocyclic ring; and

wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl.

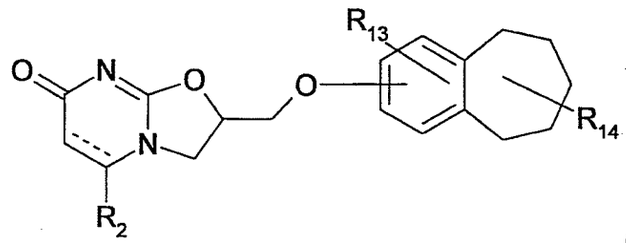
The substituents on some of the groups listed for R_{13} and R_{14} can be the same as the ones listed for R_{13} and R_{14} or any of the suitable art recognized substituents can also be used as described herein. For instance, said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl and phenyl. The compound of formula (IV) can also present in the form of a salt. Additionally, the compound of formula (IV) can be present as a specific enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture; all such forms are part of this invention.

As a specific example of the compound of formula (IV) without any limitation, the following compound is enumerated:

2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

The above compound can present in the form of a salt or as an enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture.

In yet another embodiment, the compound of this invention is represented by the formula V:



(V)

wherein:

---- is a double bond;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

if R_{13} is attached to the aromatic ring, then

R_{13} is hydrogen, CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

if R_{13} and R_{14} are both attached to the saturated ring, then

R_{13} and R_{14} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl or phenyl$(CR_9R_{10})_m$; or

R_{13} and R_{14} taken together with the carbon atom or carbon atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted $C_3\text{-}C_6$ carbocyclic ring; and

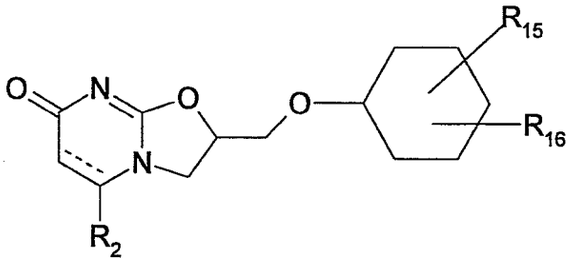
wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl.

The substituents on some of the groups listed for R_{13} and R_{14} can be the same as the ones listed for R_{13} and R_{14} or any of the suitable art recognized substituents can also be used as described herein. For instance, said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl and phenyl. The compound of formula (V) can also present in the form of a salt. Additionally, the compound of formula (V) can be present as a specific enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture; all such forms are part of this invention.

In another embodiment, the compound of this invention is represented by formula VI:



(VI)

wherein:

---- is a double bond;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R_{15} and R_{16} are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted $(C_8\text{-}C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted piperidinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted piperazinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6, C_{10})aryloxy and substituted or unsubstituted heteroaryloxy; and wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl.

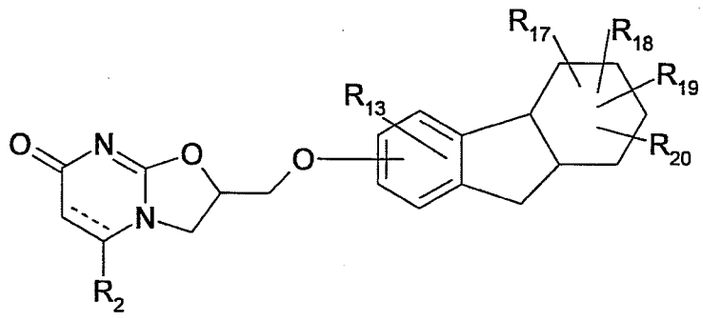
The substituents on some of the groups listed for R_{15} and R_{16} can be the same as the ones listed for R_{15} and R_{16} or any of the suitable art recognized substituents can also be used as described herein. For instance, said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl and phenyl. The compound of formula (VI) can also present in the form of a salt. Additionally, the compound of formula (VI) can be present as a specific enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture; all such forms are part of this invention.

As a specific example of the compound of formula (VI) without any limitation, the following compound is enumerated:

2-(4-tert-butyl-cyclohexyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

The above compound can present in the form of a salt or as an enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture.

In an embodiment, the compound of this invention is represented by the formula VII:



(VII)

wherein:

---- is a double bond;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

if R_{13} is attached to the aromatic ring, then

R_{13} is hydrogen, CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

if R_{13} is attached to the saturated ring, then

R_{13} is chosen from hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl or phenyl$(CR_9R_{10})_m$; and wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl; and

R_{17}, R_{18}, R_{19} and R_{20} are the same or different and independently selected from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl.

The compound of formula (VII) can also present in the form of a salt. Additionally, the compound of formula (VII) can be present as a specific enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture; all such forms are part of this invention.

As a specific example of the compound of formula (VII) without any limitation, the following compounds are enumerated:

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluoren-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluoren-2-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

The above compounds can present in the form of a salt or as an enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture.

In yet another embodiment of this invention, the compound of formula (I) is having the following substituents:

---- is a double bond;

p is 1;

n is 0;

X and Y are oxygen;

R_1, R_3, R_4 and R_5 are hydrogen;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R_8 is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted furanyl, substituted or unsubstituted benzofuranyl, substituted or unsubstituted thiophenyl, substituted or unsubstituted benzothiophenyl, substituted or unsubstituted indolyl, substituted or unsubstituted benzothiazolyl, substituted or unsubstituted thiazolyl, substituted or unsubstituted pyrrolyl, substituted or unsubstituted pyridyl, substituted or unsubstituted tetrahydroisoquinolinyl, substituted or unsubstituted tetrahydroquinolinyl, substituted or unsubstituted isoquinolinyl, substituted or unsubstituted quinolinyl, substituted or unsubstituted tetrahydrodibenzofuranyl and substituted or unsubstituted hexahydrodibenzofuranyl; wherein

said substituents are selected from the group consisting of CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, CN, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonyl, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, substituted or unsubstituted $(C_8\text{-}C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy, substituted or unsubstituted heteroaryloxy,

substituted or unsubstituted piperidinyl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted piperazinyl(CR_9R_{10})$_m$ and substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl(CR_9R_{10})$_m$; wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or (C_1-C_4)alkyl; or

R_9 and R_{10} taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted C_3-C_8 ring.

The compound of formula (I) of this embodiment can also present in the form of a salt. Additionally, the compound of formula (I) of this embodiment can be present as a specific enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture; all such forms are part of this invention.

As specific examples of the compound of formula (I) of this embodiment, without any limitation, the following compounds are enumerated:

2-(1H-indol-5-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(6-cyclohexyl-pyridin-3-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(benzothiazol-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one; (S)-2-(6-tert-butyl-benzothiazol-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(2,5-diphenyl-thiazol-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(5a,6,7,8,9,9a-hexahydro-dibenzofuran-3-yl-oxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-3-yl-oxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(2-p-tolyl-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a] pyrimidin-7-one;

2-[2-(4-ethyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo [3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo [3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[2-(4-propyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;

2-[2-(4-tert-butyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo [3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[2-(2-chloro-pyridin-4-yl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

As already noted above, where possible the above compounds can present in the form of a salt or as an enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture.

In another embodiment of this invention, the compound of formula (I) is having the following substituents:

---- is a double bond;

p is 0 or 1;

n is 0 or 1;

Y is oxygen or

X is oxygen or NR_{21}, wherein R_{21} is hydrogen;

R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 and R_7 are hydrogen;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R_8 is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptanyl, substituted or unsubstituted hexahydrofluorenyl and substituted or unsubstituted cyclohexyl; wherein said substituents are selected from the group consisting of CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, CN, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonyl, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, substituted or unsubstituted $(C_8\text{-}C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy, substituted or unsubstituted heteroaryloxy, substituted or unsubstituted piperidinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted

piperazinyl(CR_9R_{10})$_m$ and substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl(CR_9R_{10})$_m$; wherein

m is an integer from 0 to 3;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or (C_1-C_4)alkyl; or

R_9 and R_{10} taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted C_3-C_8 ring.

The compound of formula (I) of this embodiment can also present in the form of a salt. Additionally, the compound of formula (I) of this embodiment can be present as a specific enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture; all such forms are part of this invention.

As specific examples of the compound of formula (I) of this embodiment, without any limitation, the following compounds are enumerated:

2-benzyloxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

3-(4-tert-butyl-benzyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-benzyloxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[2-(4-cyclohexyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and

2-[(4-cyclohexyl-phenylamino)-methyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

As already noted above, where possible the above compounds can present in the form of a salt or as an enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture.

Finally, in another embodiment of this invention, the compound of formula (I) is having the following substituents:

---- is a double bond;

p is 1;

n is 0;

X is sulfur;

Y is oxygen;

R_1, R_3, R_4 and R_5 are hydrogen;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched (C_1-C_{10})alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl(C_1-C_4)alkyl;

R_8 is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl,

substituted or unsubstituted benzocycloheptanyl, substituted or unsubstituted hexahydrofluorenyl and substituted or unsubstituted cyclohexyl; wherein said substituents are selected from the group consisting of CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, CN, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonyl, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, substituted or unsubstituted $(C_8\text{-}C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy, substituted or unsubstituted heteroaryloxy, substituted or unsubstituted piperidinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted piperazinyl$(CR_9R_{10})_m$ and substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl$(CR_9R_{10})_m$; wherein

m is an integer from 0 to 3;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl; or

R_9 and R_{10} taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted $C_3\text{-}C_8$ ring.

The compound of formula (I) of this embodiment can also present in the form of a salt. Additionally, the compound of formula (I) of this embodiment can be present as a specific enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture; all such forms are part of this invention.

As a specific example of the compound of formula (I) of this embodiment, without any limitation, the following compound is enumerated:

2-(4-tert-butyl-phenylsulfanylmethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

As already noted above, the above compound can present in the form of a salt or as an enantiomer, stereoisomer or a tautomer or as a racemic mixture.

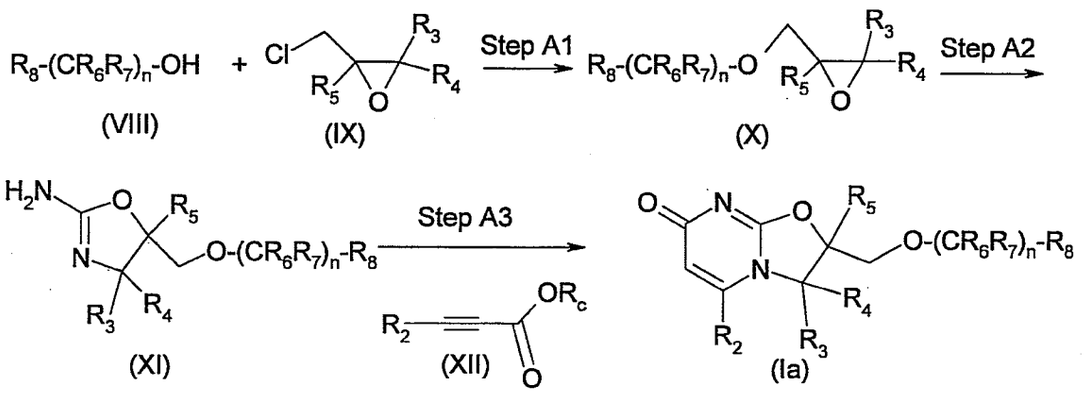
The compounds of this invention can be synthesized by any of the procedures known to one skilled in the art. Specifically, several of the starting materials used in the preparation of the compounds of this invention are known or are themselves commercially available. The compounds of this invention and several of the precursor compounds may also be prepared by

methods used to prepare similar compounds as reported in the literature and as further described herein.

More specifically, the compounds disclosed herein can be synthesized according to the following procedures of Schemes A - C, wherein n, p, X, Y, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 and R_8 are as defined for Formula I unless otherwise indicated. Schemes G and H illustrate other approaches to the synthesis of compounds of formula I where for simplicity some of the substituents are shown as hydrogen. Several of the intermediates used in the preparation of the compound of formula (I) are known and can be prepared in accordance with the procedures known to one skilled in the art. A few other intermediates are novel, which can either be prepared in accordance with the procedures described herein (Schemes D - F) or by any of the procedures known in the art.

Scheme A illustrates a procedure for the preparation of a compound of formula (I) wherein p is 1, R_1 is hydrogen, ---- is a double bond, and X and Y are oxygen. As noted, the starting alcohol of formula (VIII) is either available in the art or can be made by a variety of synthetic procedures, a few of which are described in detail below in Schemes D - F.

Scheme A



In Step A1, Scheme A, the alcohol, VIII is reacted with epichlorohydrin of formula (IX) in a suitable solvent and reaction conditions. In general, the reaction can be affected in the presence of a suitable base. Examples of bases include carbonate salts of alkaline metals such as lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and cesium carbonate as well as alkali metal hydroxides such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide and cesium hydroxide. However, other bases such as carbonate salts of alkaline earth metals such as barium carbonate or any other suitable base or a mixture of bases can be employed in this reaction. The reaction can be carried out in any of the organic solvents, such

as acetone, methyl ethyl ketone, acetonitrile, dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), dimethyl acetamide (DMAC), and the like, or a mixture of solvents as listed herein. The reaction can also be carried out using water as a solvent. The reaction is generally carried out at ambient and/or super-ambient temperatures including the reflux temperature of the solvent. Generally, the reaction is carried out in the temperature range of from about ambient temperature to about 150°C depending upon the boiling point of the solvent and/or solvent mixture employed. It should further be noted that nucleophilic addition reactions as illustrated in Step A1, Scheme A can more conveniently be carried out with an alcohol of formula (VIII) and an oxirane of formula (IX) wherein R_3, R_4 and R_5 are hydrogen. However, one skilled in the art readily appreciates that similar reactions with other substituents as disclosed herein can be carried out using various modifications that are available in the art and/or using other procedures known in the art.

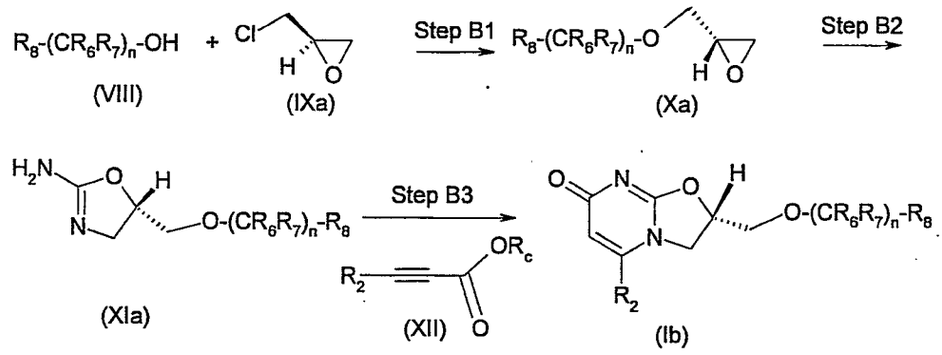
In Scheme A, Step A2, the compound of formula (X) is reacted with a suitable cyanamide compound to form an oxazolylamine of formula (XI) in a suitable solvent. Any of the known cyanamide compounds that react with an epoxide to form oxazolylamines can be employed in this reaction. Suitable cyanamides for this purpose include without any limitation, sodium hydrogen cyanamide, lithium hydrogen cyanamide, potassium hydrogen cyanamide, cesium hydrogen cyanamide, and the like. The reaction can generally be carried out in alcoholic solvents such as methanol, ethanol, isopropanol and the like or a mixture thereof. The reaction is further carrier out at a suitable temperature, for example, at about ambient to super-ambient temperatures.

In Scheme A, Step A3, the oxazolylamine of formula (XI) is finally reacted with an α,β-unsaturated alkynoic ester of formula (XII), wherein R_c is (C_1-C_4)alkyl, to form the compound of formula (Ia) wherein p is 1, R_1 is hydrogen, ---- is a double bond, and X and Y are O. This reaction can again be carried out using any of the procedures known to one skilled in the art. Typically, such an addition reaction is carried out in a suitable alcoholic solvent such as methanol, ethanol or isopropanol or a mixture thereof. Such addition reactions can also be carried out using α,β-unsaturated alkynoic ester of formula (XII) itself as the solvent. The reaction is generally carried out at ambient to super-ambient temperature conditions. More generally, the reaction is carried out at the reflux temperature of the solvent. However, super-ambient temperatures involving the microwave oven can also be employed to carry out this reaction at a temperature ranging from about 100°C to about 200°C. Various

other compounds of formula (I) can similarly be prepared using appropriate starting materials. For instance, a compound of formula (I) wherein X is sulfur can be prepared starting with corresponding mercapto compound of formula (VIII). Similarly a compound of formula (I) wherein Y is sulfur can be prepared by employing thio-α,β-unsaturated alkynoic acid ester.

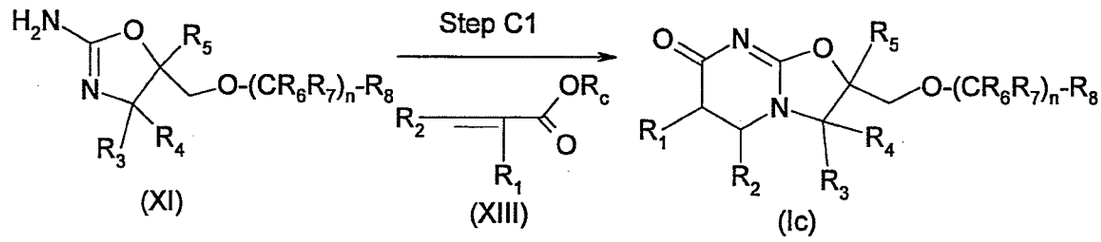
Scheme B illustrates the preparation of a stereospecific compound of formula (Ib). Thus in accordance with Scheme B, compounds of formula (I) wherein p is 1, X and Y are oxygen, R_1, R_3, R_4 and R_5 are hydrogen are prepared using stereospecific reaction conditions. First, the stereospecific oxirane of formula (Xa) is prepared starting from a stereospecific oxirane of formula (IXa). Again as illustrated, such stereospecific reactions can more conveniently be carried out using alcohols of formula (VIII) wherein n = 0, and oxiranes of formula (IXa). In Step B1, Scheme B, (S)-enantiomer of oxirane of formula (Xa) can be formed starting from (R)-enantiomer of oxirane of formula (IXa) in a stereospecific substitution reaction by reacting it with an alcohol of formula (VIII). Generally, such stereospecific substitution reactions result in an enantiomeric ratio of from about 60:40 to 70:30. However, it has now been surprisingly found that enantiomeric ratio in excess of about 99:1 can be formed using a suitable solvent such as, acetone at a reaction temperature in the range of from about 40°C to about 50°C. The enantiomeric purity of the compounds is measured by chiral high performance liquid chromatography (HPLC) or by any other known literature methods. The (R)-enantiomer of formula (X) can similarly be formed starting from the (S)-enantiomer of formula (IX). The stereospecific (S)-enantiomeric oxirane of the formula (Xa) thus obtained can then be converted to stereospecific (S)-enantiomeric compound of formula (Ib) following the procedures as outlined above in Scheme A by first forming the stereospecific (S)-enantiomeric oxazolylamine of formula (XIa) in Step B2, which is subsequently converted to compound of formula (Ib) in Step B3 by reaction with a suitable α,β-alkynoic acid ester or formula (XII), wherein R_c is (C_1-C_4)alkyl.

Scheme B



Scheme C illustrates a preparation of compound of formula (Ic) wherein ---- is a single bond. The oxazolylamine of formula (XI) formed in Step A2 of Scheme A is reacted with α,β-unsaturated alkenoic acid ester of formula (XIII), wherein R_c is (C_1-C_4)alkyl, to form a compound of formula (Ic). This reaction can be carried out by any of the procedures known in the literature. In general, such reactions are carried out in an alcoholic solvent as described hereinabove in Scheme A, Step A3. Again, as noted above, the α,β-unsaturated alkenoic acid ester of formula (XIII) itself can be used as a solvent.

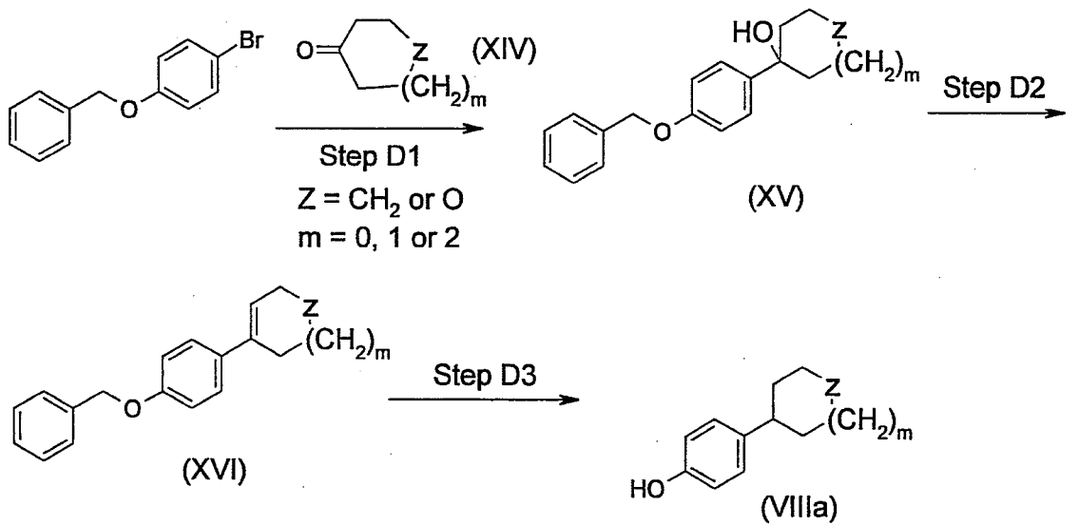
Scheme C



Finally, Schemes D through F illustrate preparation of a few of the starting alcohols in which n is 0 and R_8 is a substituted phenyl. Thus, Schemes D through F describe syntheses of a variety of phenols that can be used as starting alcohols of formula (VIII).

For instance, Scheme D illustrates preparation of phenols of formula (VIIIa) employing 4-benzyloxy-bromo-benzene as the starting material. In Step D1, Scheme D, 4-benzyloxy-bromo-benzene is first converted to a Grignard reagent by reacting with magnesium which is then reacted with a cyclic ketone of formula (XIV), where Z = CH_2 or oxygen and m = 0, 1 or 2, to form a compound of formula (XV). The Grignard reaction is generally carried out in an ethereal solvent, such as tetrahydrofuran (THF) or diethyl ether. The Grignard reagent thus formed is then reacted with a cyclic ketone of formula (XIV), which results in an alcohol of formula (XV).

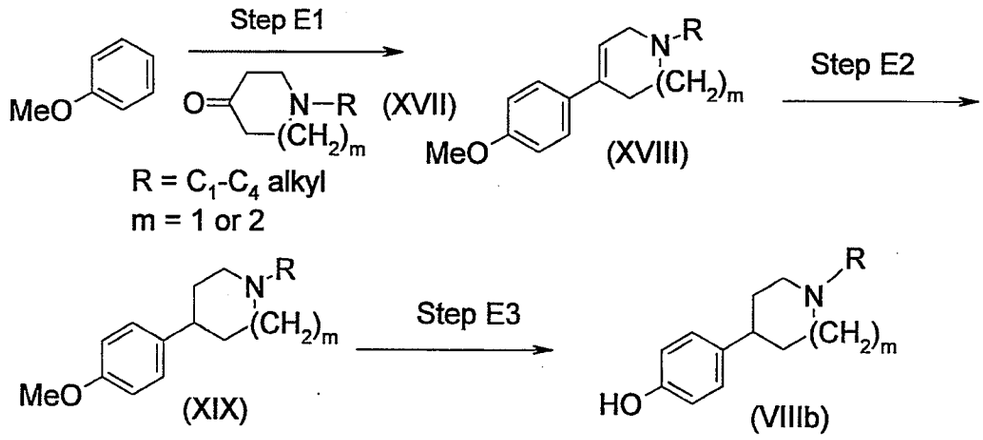
Scheme D



In Step D2, Scheme D, the compound of formula (XV) is subjected to a dehydration reaction under suitable reaction conditions to form a compound of formula (XVI). Such dehydration reactions are generally carried out in an alcoholic solvent such as ethanol in the presence of an acid catalyst such as hydrochloric acid. This reaction can be carried out at a reaction temperature in the range of from about sub-ambient to super-ambient temperatures. For instance, a temperature range of from about 30°C to about 60°C can be employed. Finally, in Step D3, Scheme D, the compound of formula (XVI) is subjected to reductive cleavage reaction to form the substituted phenolic compound of formula (VIIIa). The reductive cleavage reactions can be carried out using any of the known procedures in the art. For instance, such reductive cleavage can be effected by employing hydrogenation catalyst such as palladium on activated carbon in a hydrogen atmosphere.

Scheme E illustrates another preparative method for the preparation of a substituted phenolic compound of formula (VIIIb), which can also be used as a starting alcohol in the synthesis of compounds of formula (I). The phenolic compound of formula (VIIIb) is primarily substituted with a nitrogen heterocycle, which can readily be synthesized by an electrophilic substitution of anisole under acidic conditions as shown in Scheme E.

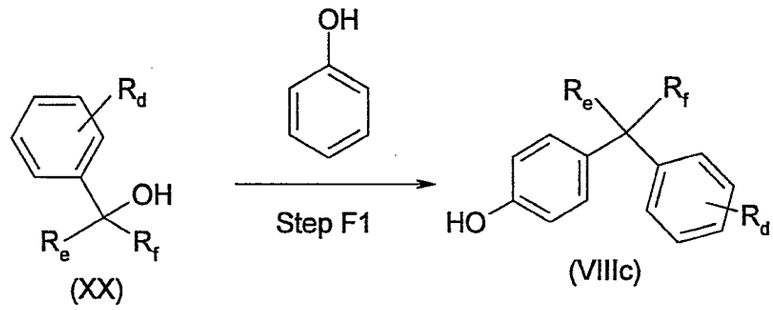
Scheme E



In Step E1, Scheme E, anisole is subjected to an electrophilic substitution reaction with an oxo-nitrogen heterocycle of formula (XVII), where R is C_1-C_4 alkyl and m = 1 or 2. Any of the known electrophilic substitution reaction conditions can be employed in this step. For example, anisole is reacted with compound of formula (XVII) in the presence of hydrochloric acid to obtain compound of formula (XVIII), which in turn is subjected to hydrogenation reaction to form compound of formula (XIX). For instance, such an hydrogenation reaction can be carried out catalytically using palladium on activated carbon in an hydrogen atmosphere. Finally, the compound of formula (XIX) is subjected to demethylation reaction to form free phenolic compound of formula (VIIIb). Various known dealkylation, preferably, demethylation reaction conditions can be employed for this purpose. One such example include reacting compound of formula (XIX) with an acid such as hydrobromic acid to form compound of formula (VIIIb).

Finally, Scheme F illustrates a preparation of a phenolic compound of formula (VIIIc). In this illustration, in Step F1, Scheme F, a series of phenolic compounds of formula (VIIIc) can be prepared by employing an alcohol of formula (XX), which is reacted with phenol in the presence of a suitable acid catalyst, such as p-toluenesulfonic acid to form phenolic compound of formula (VIIIc). As illustrated herein, the substituents R_d, R_e and R_f are any of the feasible substituents as described herein.

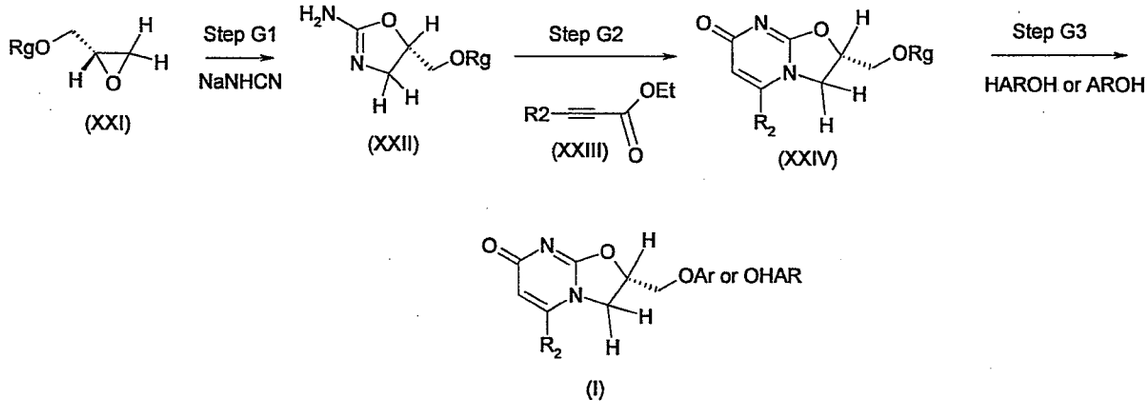
Scheme F



(XX) (VIIIc)

Scheme G illustrates another way of preparing compounds of formula (I) of this invention under stereospecific reaction conditions, i.e., substantially under enantioselective reaction conditions. That is under conditions which allow the formation of the compound of formula (I) with high retention of configuration of the optical center.

Scheme G



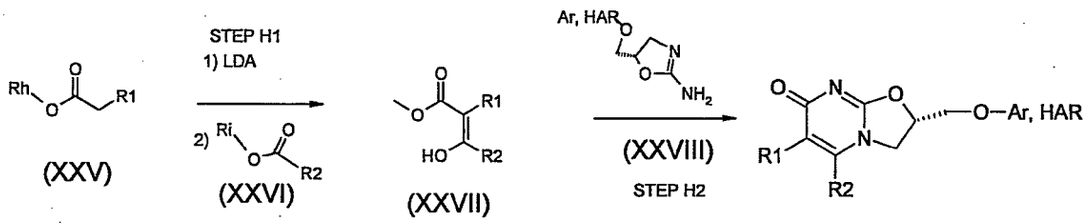
(XXI) (XXII) (XXIII) (XXIV) (I)

In Scheme G, step G1, compound of formula (XXI) is reacted with sodium cyanamide to form a compound of formula (XXII), wherein Rg is a substituted or unsubstituted arylsulfonyl group, such as substituted or unsubstituted phenylsulfonyl, e.g., a p-tosyl group, and the like. This reaction can be carried out using any of the methods known to one skilled in the art. Typically, such reactions are carried out in alcoholic solvents such as methanol at room temperature to obtain the corresponding dihydrooxazolylamine of formula (XXII).

In Scheme G, step G2, compound of formula (XXII) is reacted with an alkyl alkynoic acid ester of formula (XXIII) to form compound of formula (XXIV). Again, such reactions can be carried out using any of the methods known to one skilled in the art. Typically, such reactions can be carried out at the reflux temperature of the solvent, but other reaction conditions can also be employed depending upon the type of starting compounds (XXII) and (XXIII).

Finally, in Scheme G, step, G3 the compound of formula (XXIV) is reacted with a suitable hydroxy compound of formula ArOH, wherein Ar is a substituted or unsubstituted aryl, such as substituted or unsubstituted phenyl or a molecule of formula HAROH, wherein HAR is substituted or unsubstituted heteroaryl, such as substituted or unsubstituted benzothiophene. Such substitution reactions are generally carried out in an aprotic polar solvent, such as DMF or acetonitrile and in the presence of a suitable base such as alkali carbonates for example cesium carbonate or an organic base such as triethylamine. Alternatively a compound of formula (XXIV) in an aprotic solvent such as DMF or acetonitrile/dichloromethane/DMSO can be treated with a mixture of sodium hydride and ArOH or HAROH in a suitable solvent such as acetonitrile or DMF. The reaction temperatures can be sub-ambient to ambient to super-ambient, but typically the reaction is carried out under ambient to moderately higher temperatures in the range of 30 to 60°C.

Scheme H



Scheme H illustrates another method of making compounds of formula (I) under stereospecific reaction conditions, i.e., substantially under enantioselective reaction conditions. That is under conditions which allow the formation of the compound of formula (I) with high retention of configuration of the optical center. In Scheme H, step H1, an ester of formula (XXV) is reacted first with LDA and then condensed with another ester of formula (XXVI) to form a compound of formula (XXVII). In formulae (XXV) and (XXVI), Rh and Ri are independently loweralkyl, preferably C_1-C_4alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl or n-butyl. This condensation reaction can be carried out using any of the methods known in the art. More typically, such reactions are carried out under inert atmospheres at around sub-ambient temperatures, such as -78°C to ambient reaction temperatures in a suitable non-polar organic solvents, such as hexane, THF and the like.

In Scheme H, step H2, the compound of formula (XXVII) is then reacted with dihydrooxazolylamine of formula (XXVIII) to form compound of formula (I) with substituents as shown in Scheme H. All of the substituents defined for R_1 and R_2 may be made in accordance with this scheme, however, it is more preferred for compounds of formula (I)

wherein R_1 is alkyl, mono- or di-fluoroalkyl or alkoxyalkyl and R_2 is hydrogen, alkyl, mono- or di-fluoroalkyl, arylalkyl or alkoxyalkyl. Ar and HAR are respectively substituted or unsubstituted aryl or substituted or unsubstituted heteroaryl as defined hereinabove.

In another aspect of this embodiment, this invention also relates to a method of modulating one or more metabotropic glutamate receptor functions in a patient requiring such treatment. Such a method involves administering an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, an enantiomer, a stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

In a further embodiment, this invention also involves a method of treating a specific disease, a disorder or a condition using an effective amount of a compound of formula (I) of this invention. Specific diseases that can be treated using the compounds of formula (I) of this invention include, without any limitation, neurological or psychiatric disorders.

As used herein "psychiatric disorders" shall have the same meaning as "psychotic disorder" as defined in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., ("DSM-IV") American Psychiatric Association, 1995, incorporated herein by reference. The essential feature of brief psychotic disorder is a disturbance that involves the sudden onset of at least one of the following positive psychotic symptoms: delusions, hallucinations, disorganized speech, (e.g., frequent derailment or incoherence), or grossly disorganized or catatonic behavior (Criterion A). An episode of the disturbance lasts at least one day but less than one month, and the individual eventually has a full return to the premorbid level of functioning (Criterion B). The disturbance is not better accounted for by a mood disorder with psychotic features, by schizoaffective disorder, or by schizophrenia and is not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., hallucinogen) or a general medical condition (e.g., subdural hematoma) (Criterion C). It should further be noted that a skilled artisan recognizes that there are alternative nomenclatures, nosologies, and classification systems for neurological and psychiatric disorders described herein and that these systems evolve with medical scientific progress.

It is also recognized that one skilled in the art may affect the neurological and psychiatric disorders by treating a patient presently afflicted with the disorders or by prophylactically treating a patient afflicted with the disorders with an effective amount of the compound of formula (I) of this invention. Thus, the terms "treatment" and "treating" are intended to refer to all processes wherein there may be a slowing, interrupting, arresting,

controlling, or stopping of the progression of the neurological and psychiatric disorders described herein, but does not necessarily indicate a total elimination of all disorder symptoms, and is intended to include prophylactic treatment of such neurological and psychiatric disorders.

In a further embodiment of this invention, specific diseases that can be treated using the compounds of formula (I) of this invention include without any limitation: anxiety, migraine, schizophrenia, epilepsy and pain.

One of skill in the art readily appreciates that the pathologies and disease states expressly stated herein are not intended to be limiting rather to illustrate the efficacy of the compounds of the present invention. Thus it is to be understood that the compounds of this invention may be used to treat any disease involving the effects of metabotropic glutamate receptor functions. That is, the compounds of the present invention are modulators of metabotropic glutamate receptors (mGluR), particularly, mGluR2, and may be effectively administered to ameliorate any disease state which is mediated all or in part by mGluR2.

All of the various embodiments of the compounds used in the methods of this invention as disclosed herein can be used in the method of treating various disease states as described herein. As stated herein, the compounds used in the method of this invention are capable of modulating the effects of mGluR2 and thereby alleviating the effects and/or conditions caused due to the activity of mGluR2. In another embodiment of the method of this invention, the compounds of this invention can be administered by any of the methods known in the art. Specifically, the compounds of this invention can be administered by oral, intramuscular, subcutaneous, rectal, intratracheal, intranasal, intraperitoneal, intracerebroventricular (icv) or topical route.

Finally, in yet another embodiment of this invention, there is also provided a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of formula (I) of this invention, including enantiomers, stereoisomers, and tautomers of said compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof, with said compound having the general structure shown in formula I as described herein.

As described herein, the pharmaceutical compositions of this invention feature modulation of mGluR2 and thus are useful in treating any disease, condition or a disorder involving the effects of mGluR2 in a patient. Again, as described above, all of the preferred

embodiments of the compounds of this invention as disclosed herein can be used in preparing the pharmaceutical compositions as described herein.

Preferably the pharmaceutical compositions of this invention are in unit dosage forms such as tablets, pills, capsules, powders, granules, sterile parenteral solutions or suspensions, metered aerosol or liquid sprays, drops, ampoules, auto-injector devices or suppositories; for oral, parenteral, intranasal, sublingual or rectal administration, or for administration by inhalation or insufflation. Alternatively, the compositions may be presented in a form suitable for once-weekly or once-monthly administration; for example, an insoluble salt of the active compound, such as the decanoate salt, may be adapted to provide a depot preparation for intramuscular injection. An erodible polymer containing the active ingredient may be envisaged. For preparing solid compositions such as tablets, the principal active ingredient is mixed with a pharmaceutical carrier, e.g. conventional tableting ingredients such as corn starch, lactose, sucrose, sorbitol, talc, stearic acid, magnesium stearate, dicalcium phosphate or gums, and other pharmaceutical diluents, e.g. water, to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of a compound of formula (I) of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. When referring to these preformulation compositions as homogeneous, it is meant that the active ingredient is dispersed evenly throughout the composition so that the composition may be readily subdivided into equally effective unit dosage forms such as tablets, pills and capsules. This solid preformulation composition is then subdivided into unit dosage forms of the type described above containing from 0.1 to about 500 mg of the active ingredient of the present invention. Flavored unit dosage forms contain from 1 to 100 mg, for example 1, 2, 5, 10, 25, 50 or 100 mg, of the active ingredient. The tablets or pills of the novel composition can be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer which serves to resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol and cellulose acetate.

The liquid forms in which the novel compositions of the present invention may be incorporated for administration orally or by injection include aqueous solutions, suitably flavored syrups, aqueous or oil suspensions, and flavored emulsions with edible oils such as cottonseed oil, sesame oil, coconut oil or peanut oil, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles. Suitable dispersing or suspending agents for aqueous suspensions include synthetic and natural gums such as tragacanth, acacia, alginate, dextran, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinyl-pyrrolidone or gelatin.

The pharmaceutical compositions of this invention can be administered by any of the methods known in the art. In general, the pharmaceutical compositions of this invention can be administered by oral, intramuscular, subcutaneous, rectal, intratracheal, intranasal, intraperitoneal, intracerebroventricular (icv) or topical route. The preferred administrations of the pharmaceutical composition of this invention are by oral and intranasal routes. Any of the known methods to administer pharmaceutical compositions by an oral or an intranasal route can be used to administer the composition of this invention.

In the treatment of various disease states as described herein, a suitable dosage level is about 0.01 to 250 mg/kg per day, preferably about 0.05 to 100 mg/kg per day, and especially about 0.05 to 20 mg/kg per day. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day.

This invention is further illustrated by the following examples which are provided for illustration purposes and in no way limit the scope of the present invention.

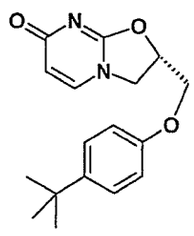
Examples (General)

Reactions generally are run under a nitrogen atmosphere. Solvents are dried over sodium or magnesium sulfate and are evaporated under vacuum on a rotary evaporator. TLC analyses are performed with EM Science silica gel 60 F254 plates with visualization by UV irradiation wherever possible. Flash chromatography is performed using Isco prepacked silica gel cartridges. The ^{1}H NMR spectra are run at 300 MHz on a Gemini 300 or Varian VXR 300 spectrometer and are determined in a deuterated solvent, such as DMSO-d_6 or $CDCl_3$ unless otherwise noted. Chemical shifts values are indicated in parts per million (ppm) with reference to tetramethylsilane (TMS) as the internal standard. The LC/MS are run on a Micromass Platform LCZ.

As used in the examples and preparations that follow, the terms used therein shall have the meanings indicated: "kg" refers to kilograms, "g" refers to grams, "mg" refers to milligrams, "μg" refers to micrograms, "pg" refers to picograms, "lb" refers to pounds, "oz" refers to ounces, "mol" refers to moles, "mmol" refers to millimoles, "μmole" refers to micromoles, "nmole" refers to nanomoles, "L" refers to liters, "mL" or "ml" refers to milliliters, "μL" refers to microliters, "gal" refers to gallons, "°C" refers to degrees Celsius, "R_f " refers to retention factor, "mp" or "m.p." refers to melting point, "dec" refers to decomposition, "bp" or "b.p." refers to boiling point, "mm of Hg" refers to pressure in millimeters of mercury, "cm" refers to centimeters, "nm" refers to nanometers, "abs." refers to absolute, "conc." refers to concentrated, "c" refers to concentration in g/mL, "THF" refers to tetrahydrofuran, "DMF" refers to dimethylformamide, "NMP" refers to 1-methyl-2-pyrrolidinone, "EtOH" refers to ethyl alcohol, "MeOH" refers to methyl alcohol, "EtOAc" refers to ethyl acetate; "brine" refers to a saturated aqueous sodium chloride solution, "M" refers to molar, "mM" refers to millimolar, "μM" refers to micromolar, "nM" refers to nanomolar, "N" refers to normal, "TLC" refers to thin layer chromatography, "HPLC" refers to high performance liquid chromatography, "i.p." refers to intraperitoneally, "i.v." refers to intravenously, anhyd = anhydrous; aq = aqueous; min = minute; mins = minutes; h or hr = hour; d = day; psi = pounds per square inch; atm = atmosphere; sat. = saturated; s = singlet, d = doublet; t = triplet; q = quartet; m = multiplet; dd = doublet of doublets; br = broad; LC = liquid chromatograph; MS = mass spectrograph; ESI = electrospray ionization; CI = chemical ionization; RT = retention time; M = molecular ion. Optical rotations $[\alpha]_D^{25}$ were measured using a Perkin Elmer polarimeter model 341 with a sodium lamp, D line (589 nm), path length 100 mm at 25°C temperature at a concentration and solvent as specified in the respective examples below.

Example 1

(S)-2-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-oxirane

To a mixture of (R)-epichlorohydrin (12.4 g, 134 mmol) and 4-tert-butylphenol (10.0 g, 66.8 mmol) in acetone (50 ml) was added potassium carbonate (9.24 g, 66.8 mmol). The mixture was stirred at 45°C for 96 hours. The reaction mixture was then concentrated to remove acetone. The residue was partitioned between ethyl acetate and water and extracted twice with ethyl acetate. The organic phases were combined and washed with water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified by flash chromatography (silica, methylene chloride/heptane) to give 9.18 g (67%) of (S)-2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)oxirane.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206.28), LCMS (ESI): 248.17 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.31 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H), 1.27 (s, 9H).

Step 2: (S)-5-(4-tert-Butylphenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

To a vigorously stirred solution of sodium hydrogen cyanamide (2.92 g, 44.5 mmol) in methanol (40 mL) was added dropwise (S)-2-(4-tert-butylphenoxymethyl)-oxirane (9.18 g, 44.5 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight after which the reaction mixture was concentrated to remove methanol. Anhydrous diethyl ether (150 mL) was added. The resulting white precipitate was filtered through celite and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica, 7N NH_3 in methanol/methylene chloride) to give 4.53 g (41%) of (S)-5-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)amine.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248.33), LCMS (ESI): 249.17 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.31 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.0 (v. br., 2H), 4.04 (AB-m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 1.29 (s, 9H).

Step 3: (S)-2-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

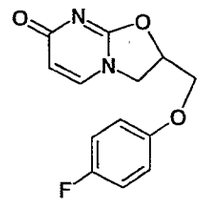
To a solution of (S)-5-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (4.53 g, 18.3 mmol) in ethanol (35 mL) was added ethyl propiolate (2.32 g, 23.7 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 6 hours. The mixture was stirred at 30°C for a few minutes and subsequently cooled to room temperature. The resulting crystals were collected and washed twice with hexane. The solid was dried under high vacuum at 65°C for 18 hours to afford 2.8 g (50%) of (S)-2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one. $[\alpha]_D^{25}$ -54.04 (c 0.503, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (300.36), LCMS (ESI): 301.15 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.31 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.21-4.41 (m, 4H), 1.29 (s, 9H).

Example 2

2-(4-Fluoro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Fluoro-phenoxymethyl)-oxirane

To a mixture of epichlorohydrin (9.8 g, 106 mmol) and 4-fluorophenol (2.38 g, 21.2 mmol) in acetonitrile (40 ml) was added cesium carbonate (6.9 g, 21.2 mmol). The mixture was heated at reflux for 3 hours. The reaction mixture was cooled, poured into water (100 mL) and extracted twice with EtOAc. The organic phases were combined and washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), concentrated and dried under high vacuum overnight to give the product as an oil (3.44g, 96%).

$C_9H_9FO_2$ (168.05), LCMS (ESI): 210.10(M^++H+CH_3CN)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 6.93-7.02(m, 2H), 6.83-6.91 (m, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H).

Step 2: 5-(4-Fluoro-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

To a vigorously stirred solution of sodium hydrogen cyanamide (0.64 g, 10.0 mmol) in methanol (10 mL) was added dropwise 2-(4-fluoro-phenoxymethyl)-oxirane (1.68 g, 10 mmol) after which the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated to remove methanol. Anhydrous diethyl ether (50 mL) was added after which the resulting white precipitate was removed by filtration through celite and the filtrate concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica, 7N NH_3 in methanol/methylene chloride) to give 0.77 g (37%) of 5-(4-fluorophenoxymethyl)-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)amine.

$C_{10}H_{11}FN_2O_2$ (210.08), LCMS (ESI): 211.10 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 6.93-7.03 (m, 2H), 6.82-6.91 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.02 (AB-m, 2H), 3.93 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H).

Step 3: 2-(4-Fluoro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

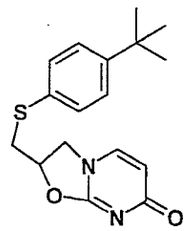
To a solution of 5-(4-fluoro-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (4.20 g, 2.00 mmol) in ethanol (8 mL) was added ethyl propiolate (0.25 g, 2.60 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 6 hours. The mixture was stirred at 30°C for a few minutes after which it was cooled to room temperature. The resulting crystals were collected and washed twice with hexane. The solid was dried under high vacuum at 65°C for 18 hours to afford 0.23 g (50%) of 2-(4-fluorophenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

$C_{13}H_{11}FN_2O_3$ (262.07), LCMS (ESI): 263.08 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.25 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.09 (d, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.19-4.43 (m, 4H)

Example 3

2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanylmethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



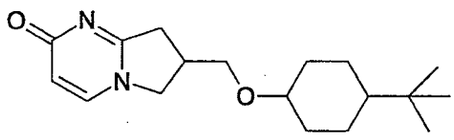
The title compound was prepared from 4-tert-butyl-benzenethiol and epichlorohydrin according to the method employed for the synthesis of Example 2.

$C_{17}H_{20}N_2O_2S$ (316.12), LCMS (ESI): 317.15 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.70 (d, 1H), 7.37 (s, 4H), 5.79 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.46 (AB-m, 2H), 1.28 (s, 9H).

Example 4

2-(4-tert-Butyl-cyclohexyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-tert-Butyl-cyclohexyloxymethyl)-oxirane

Epichlorohydrin (10.60 g, 111 mmol) and tricaprylmethylammonium chloride (aliquat 336, 0.5 g) were dissolved in cyclohexane (45 mL). 4-tert-Butylcyclohexanol (4.34 g, 27.8 mmol) was added and the reaction mixture was diluted with an aqueous solution of sodium hydroxide (50% in H_2O, 7.5 mL). The two phase system was heated to 90°C under vigorous stirring for 5 hours. The mixture was diluted with water (300mL) and extracted twice with

hexane, and subsequently with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with dilute NH_4Cl, water, dried (Na_2SO_4) and concentrated to give a yellowish soft solid (6.10 g) which was used without further purification.

$C_{13}H_{24}O_2$ (212.17), LCMS (ESI): 254.24 (M^++H+CH_3CN).

Step 2: 5-(4-tert-Butyl-cyclohexyloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-tert-butyl-cyclohexyloxymethyl)-oxirane according to the procedure employed for the preparation of compound in Step 2 of Example 1.

$C_{14}H_{26}N_2O_2$ (254.19), LCMS (ESI): 255.18 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 4.69 (m, 1H), 3.86 (v. br., 2H), 3.80 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.46 (AB-m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.06 (br., 2H), 1.80 (br., 2H), 0.86-1.38 (m, 5H), 0.85 (s, 9H).

Step 3: 2-(4-tert-Butyl-cyclohexyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

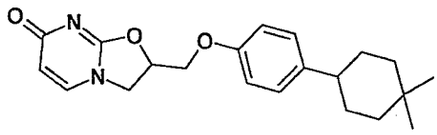
The title compound was prepared from 5-(4-tert-butyl-cyclohexyloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine according to the procedure employed for the preparation of compound in Step 3 of Example 1.

$C_{17}H_{26}N_2O_3$ (306.13), LCMS (ESI): 307.19 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.20 (d, 1H), 6.05(d, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.19 (AB-m, 2H), 3.78 (AB-m, 2H), 3.23 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.91-1.18 (m, 5H), 0.86 (s, 9H).

Example 5

2-[4-(4,4-(Dimethyl)-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4,4-Dimethyl-cyclohexanone

To 0.1 g of palladium on activated carbon (10%) was added a solution of 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (6.23 g, 50 mmol) in petroleum ether. This mixture was stirred under 1 atmosphere of hydrogen for 20 hours. After filtration through celite, the solvent was removed under reduced pressure to afford a white solid (5.7 g, 92%).

$C_8H_{14}O$ (126.10), LCMS (ESI): 127.11(M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 2.35 (t, 4H), 1.68 (t, 4H), 1.16 (s, 6H).

Step 2: 1-(4-Benzyloxyphenyl)-4,4-dimethyl-cyclohexanol

In a 250 mL round-bottomed flask was placed magnesium turnings (1.85g, 76.1 mmol), which were stirred under vacuum without solvent overnight. To the turnings was

added anhydrous THF (10 mL) and 4-benzyloxybromobenzene (10.0 g, 38.0 mmol) in anhydrous THF (40 ml) over 15 min. After the reaction was complete, the resulting gray slurry was stirred for 2 h at 60°C. To the slurry, cooled in an ice-water bath, was added 4,4-dimethyl-cyclohexanone (3.36 g, 26.6 mmol) in THF (15 mL). The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature after which the solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between EtOAc/saturated NH_4Cl. The mixture was extracted twice with EtOAc. The organic phases were combined, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified via column chromatography on silica gel (eluting with 10-40% ethyl acetate/hexanes) to give 4.14 g (50%) of 1-(4-benzyloxy-phenyl)-4,4-dimethylcyclohexanol.

$C_{21}H_{26}O_2$ (310.19), LCMS (ESI): 293.18 (M^++H-H_2O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28-7.46 (m, 7H), 6.92 (d, 2H), 5.97 (br. s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.39 (br. s, 2H), 1.97 (br. S, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H) 0.95 (s, 6H).

Step 3: 1-Benzyloxy-4-(4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)-benzene

1-(4-Benzyloxyphenyl)-4,4-dimethyl-cyclohexanol (4.14 g, 13.3 mmol) was dissolved in ethanol (80 mL) by stirring after which concentrated hydrochloric acid (8 ml) was added. This stirred mixture was heated to 50°C for 1.5 hours. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was basified with ammonium hydroxide, extracted three times with EtOAc and the organic extracts combined and concentrated to afford 1-benzyloxy-4-(4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)-benzene as a white solid (3.98 g, 99%).

$C_{21}H_{24}O$ (292.42), LCMS (ESI): 293.21(M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28-7.46 (m, 7H), 6.92 (d, 2H), 5.97 (br. s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H), 0.95 (s, 6H).

Step 4: 4-(4,4-Dimethylcyclohexyl)-phenol (Scheme 4)

To 0.20 g of palladium on activated carbon (10%) was added a solution of 1-benzyloxy-4-(4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)benzene (3.98 g, 13.3 mmol) in ethanol (80 mL)/THF (40 mL)/water (96 mL). The mixture was hydrogenated at 50 psi at room temperature overnight. The mixture was filtered through celite and the filtrate concentrated to a solid (2.71 g, 99%).

$C_{14}H_{20}O$ (204.15), LCMS (CI): 204.11(M^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.09 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 4.61 (s, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.42-1.70 (m, 6H), 1.29-1.37 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

Step 5: 2-[4-(4,4-Dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-oxirane

The title compound was prepared from 4-(4,4-dimethylcyclohexyl)-phenol and epichlorohydrin according to the procedures employed for the preparation of the compound in Step 1 of Example 2.

$C_{17}H_{24}O_2$ (260.17), LCMS (ESI): 261.20 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.15 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.42 -1.71 (m, 6H), 1.24-1.39 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

Step 6: 5-[4-(4,4-Dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-[4-(4,4-dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-oxirane and sodium hydrogen cyanamide according to the procedures employed for the preparation of the compound in Step 2 of Example 1.

$C_{18}H_{26}N_2O_2$ (302.19), LCMS (ESI): 303.21 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.15 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.04 (AB-m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.9 (v. br., 2H), 1.43-1.72 (m, 6H), 1.24-1.38 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

Step 7: 2-[4-(4,4-(Dimethyl)-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

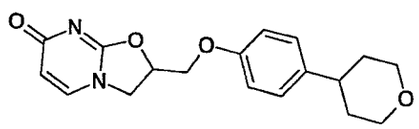
The title compound was prepared from 5-[4-(4,4-dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine according to the procedures employed in Step 3 of Example 1.

$C_{16}H_{25}NO$ (354.19), LCMS (ESI): 355.18 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.29 (AB-m, 2H), 4.09 (dd, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.21-1.60 (m, 8H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)

Example 6

2-[4-(Tetrahydropyran-4-yl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-(4-Oxiranylmethoxy-phenyl)-tetrahydropyran

The title compound was prepared from 4-(tetrahydropyran-4-yl)-phenol and epichlorohydrin according to the procedures employed for the preparation of the compound in Step 1 of Example 2.

$C_{14}H_{18}O_3$ (234.13), LCMS (ESI): 257.15 (M^++Na).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.14 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.20 (dd, 1H), 4.01-4.13 (m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 4H).

Step 2: 5-[4-(Tetrahydropyran-4-yl)-phenoxymethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 4-(4-oxiranylmethoxy-phenyl)-tetrahydropyran and sodium hydrogen cyanamide according to the procedures employed for the preparation of the compound in Step 2 of Example 1.

$C_{15}H_{20}N_2O_3$ (276.15), LCMS (ESI): 277.10 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.15 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 3.97-4.13 (m, 4H), 3.92 (dd, 1H), 3.7 (v. br., 2H), 3.45-3.64 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 1.66-1.86 (m, 4H).

Step 3: 2-[4-(Tetrahydropyran-4-yl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one

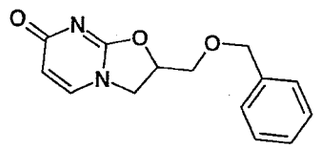
The title compound was prepared from 5-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-phenoxymethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine according to the procedures employed for the preparation of Example 1 in Step 3 of Example 1.

$C_{18}H_{20}N_2O_4$ (328.14), LCMS (ESI): 329.17 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.22-4.20 (m, 4H), 4.07 (d, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 1.69-1.85 (m, 4H).

Example 7

2-Benzyloxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-Benzyloxymethyl-oxirane

A mixture of 50 % w/w aqueous potassium hydroxide (30 mL), epichlorohydrin (157 mmol, 20 mL) and tetrabutylammonium bromide (2.35 mmol, 0.75 g) was vigorously stirred at room temperature and cooled in an ice bath. Benzyl alcohol (96.0 mmol, 10 ml) was added dropwise, while maintaining the reaction temperature at about 10°C by cooling the reaction

mixture in an ice bath. The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature overnight after which it was poured onto ice/water, and the aqueous phase extracted with diethyl ether. The organic phases were combined and washed with brine to neutrality and dried (Na_2SO_4). The solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica, 2-10 % ethyl acetate/ heptane) to give 14.8 g (94 %) of 2-benzyloxymethyl-oxirane.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164.21), LCMS (ESI): 165.10 (M+H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), 300MHz), δ 7.26-7.38 (m, 5H), 4.59 (q, 2H), 3.77 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.63 (dd, 1H).

Step 2: 5-Benzyloxymethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-benzyloxymethyl-oxirane and sodium hydrogen cyanamide according to the procedures employed for the preparation of the compound in Step 2 of Example 1.

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206.10), LCMS (ESI): 207.08 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), 300MHz), δ 7.26-7.40 (m, 5H), 4.74 (m, 1H), 4.49-4.66 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.35-3.63 (m, 3H), 3.5 (v. br., 2H)

Step 3: 2-Benzyloxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

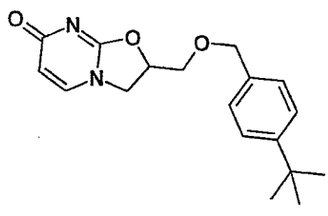
The title compound was prepared from 5-benzyloxymethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine according to the procedure employed for Step 3 of Example 1.

$C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258.20), LCMS (ESI): 259.08 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), 300MHz), δ 7.25-7.40 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.59 (q, 2H), 4.20 (AB-m, 2H), 3.78 (AB-m, 2H),

Example 8

2-(4-tert-Butyl-benzyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-tert-Butyl-benzyloxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-(tert-butyl)-benzyl alcohol and epichlorohydrin according to the procedures employed for the preparation of the compound in Step 1 of Example 2.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220.15), LCMS (ESI): 262.18 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), 300MHz), δ 7.38 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.49-4.61 (q, 2H), 3.75 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.62 (dd, 1H), 1.32 (s, 9H).

Step 2: 5-(4-tert-Butyl-benzyloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-tert-butyl-benzyloxymethyl)-oxirane and sodium hydrogen cyanamide according to the procedures employed for the preparation of the compound in Step 2 of Example 1.

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262.17), 263.18 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), 300MHz), δ 7.38 (d, 2H), 7.27 (dd, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.50-4.61 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H), 3.56 (AB-m, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.1 (v.br., 2H), 1.32 (s, 9H).

Step 3: 2-(4-tert-Butyl-benzyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

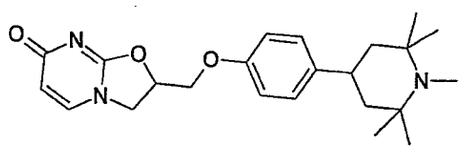
The title compound was prepared from 5-(4-tert-butyl-benzyloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine according to the procedures employed in Step 3 of Example 1.

$C_{18}H_{22}N_2O_3$ (314.16), LCMS (ESI): 315.17 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), 300MHz), δ 7.38 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.06 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.56 (q, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 1.30 (s, 9H)

Example 9

2-[4-(1,2,2,6,6-Pentamethyl-piperidin-4-yl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-(1,2,2,6,6-Pentamethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-phenol

1,2,2,6,6-Pentamethyl-piperidin-4-one (8.64 g, 50.00 mmol) and phenol (4.98 g, 53.00 mmol) were melted together at 60°C in a 100 mL round bottomed flask after which 13.5 mL of concentrated hydrochloric acid was added dropwise. The yellow solution was stirred at 70°C for 24 hours. The mixture was poured into a beaker containing ice. Ammonium hydroxide was added carefully while stirring until the pH reached 7~8. The mixture was extracted with EtOAc five times. The organic phases were combined, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by chromatography on a silica gel column, eluting with 7N NH_3 in methanol/dichloromethane to give 4-(1,2,2,6,6-pentamethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-phenol (4.11 g, 34%).

$C_{16}H_{23}NO$ (245.37), LCMS (ESI): 246.20(M^++H).

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.27 (d, 2H)), 6.79 (d, 2H), 5.73 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.31-2.37 (m, 5H), 1.20 (s, 6H), 1.15 (s, 6H).

Step 2: 4-(1,2,2,6,6-Pentamethyl-piperidin-4-yl)-phenol

To 0.33 g of palladium on activated carbon (10%) was added a solution of 4-(1,2,2,6,6-pentamethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-phenol (3.27 g, 13.3mmol) in methanol (100 mL). This mixture was stirred at room temperature under H_2 (1 atm) for 2 hours. The catalyst was filtered and the filtrate concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (eluting with 7N NH_3 in methanol/dichloromethane) to give 4-(1,2,2,6,6-pentamethyl-piperidin-4-yl)-phenol (2 g 60%) as a white foam.

$C_{16}H_{25}NO$ (247.38), LCMS (ESI): 248.21(M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.11 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.54-1.69 (m, 4H), 1.17 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).

Step 3: 1,2,2,6,6-Pentamethyl-4-(4-oxiranylmethoxy-phenyl)-piperidine

The title compound was prepared from 4-(1,2,2,6,6-pentamethyl-piperidin-4-yl)-phenol and epichlorohydrin according to the procedures employed for the preparation of the compound in Step 1 of Example 2.

$C_{19}H_{29}NO_2$ (303.21), 304.23 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.16 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.50-1.68 (m, 4H), 1.16 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).

Step 4: 5-[4-(1,2,2,6,6-Pentamethyl-piperidin-4-yl)-phenoxymethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 1,2,2,6,6-pentamethyl-4-(4-oxiranylmethoxy-phenyl)-piperidine and sodium hydrogen cyanamide according to the procedures employed for the preparation of the compound in Step 2 of Example 1.

$C_{20}H_{31}N_3O_2$ (345.24), 346.27 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.16 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.04 (AB-m, 2H), 3.93 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.53-1.68 (m, 4H), 1.17 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).

Step 5: 2-[4-(1,2,2,6,6-Pentamethyl-piperidin-4-yl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

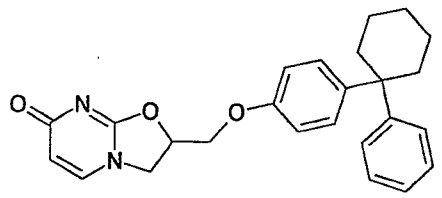
The title compound was prepared from 5-[4-(1,2,2,6,6-pentamethyl-piperidin-4-yl)-phenoxymethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedure of Step 3, Example 1.

$C_{23}H_{31}N_3O_3$ (397.23), LCMS (ESI): 398.26 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.20-4.41 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.52-1.69 (m, 4H), 1.17 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).

Example 10

2-(4-(1-Phenyl)-cyclohexyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-(1'-(Phenyl)cyclohexyl)phenol

A mixture of 5 g (28.4 mmol) of 1-phenyl-1-cyclohexanol, 5.35 g (56.8 mmol) of phenol and 250 mg (1.32 mmol) of toluenesulfonic acid monohydrate was stirred at 85°C under nitrogen atmosphere for 4 hours. The material was allowed to cool to room temperature, diluted with ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate, water and brine. The resulting solution was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to a white solid which was heated under high vacuum to remove residual phenol. The resulting residue was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with methanol/dichloromethane to provide 5.64 g (22.4 mmol) of 4-(1'-(phenyl)cyclohexyl)phenol.

$C_{18}H_{20}O$ (252.15), LCMS (CI): 252.22 (M^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.25 (m, 5H), 7.13 (m., 2H), 6.73 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 2.24 (m, 4H), 1.55 (br s, 6H).

Step 2: 2-(4-(1-Phenyl)-cyclohexyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

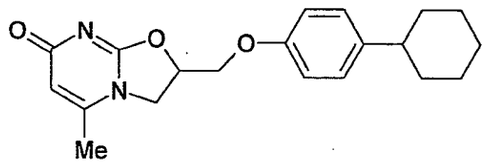
The title compound was prepared from 4-(1'-(phenyl)cyclohexyl)phenol employing the three step procedures used to prepare Example 2.

$C_{25}H_{26}N_2O_3$ (402.50), LCMS (ESI): 403.21 (M+H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), 7.76 (d, 1H), 7.22-7.29 (m, 6H), 7.10 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 5.81 (d, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.23-4.31 (m, 2H), 4.09 (q, 1H), 2.17-2.28 (br s, 4H), 1.38-1.50 (br s, 6H).

Example 11

2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-cyclohexylphenol and epichlorohydrin employing the procedure in Step 1 of Example 2.

$C_{15}H_{20}O_2$ (232.15), LCMS (ESI): 274.18 (M^++H+CH_3CN)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), 7.12 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.17 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 5H), 1.31-1.43 (m, 5H).

Step 2: 5-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedure in Step 2 of Example 1.

$C_{16}H_{22}N_2O_2$ (274.17), LCMS (ESI): 275.16 (M^++H)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), 7.13 (d, 2H), 6.85 (dd, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.05 (AB-m, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 2.45 (br.s, 1H), 1.17-1.93 (m, 10H).

Step 3: 2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

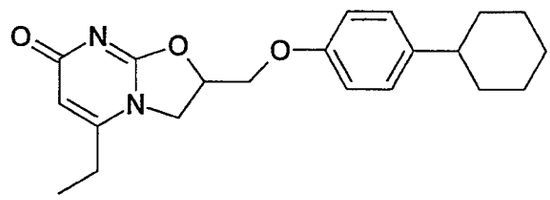
To a solution of 5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (300 mg, 1.095 mmol) in ethanol (6 mL) was added ethyl 2-butynoate (246 mg, 2.19 mmol). The reaction mixture was heated in a microwave oven at 150°C for 30 min, then at 160°C for 20 min, and at 170°C for 30 min. Solvent was removed under vacuum, and the residue purified *via* flash column chromatography (silica gel, 1–18% EtOH/CH_2Cl_2) to afford 190 mg of 2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one as a white solid.

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340.43), LCMS (ESI): 341.2 (MH^+).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.15 (2H, d), 6.86 (2H, d), 5.68 (1H, s), 5.28 (1H, m), 4.11 – 4.44 (4H, m), 2.43 (1H, m), 2.19 (3H, s), 1.65 – 1.80 (5H, m), 1.16 – 1.40 (5H, m).

Example 12

2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



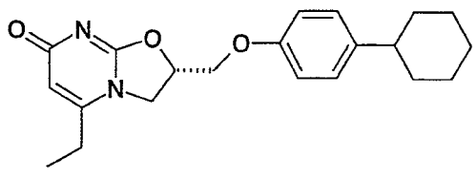
To a solution of 5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (300 mg, 1.095 mmol) in ethanol (6 mL) was added ethyl 2-pentynoate (276 mg, 2.19 mmol). The reaction mixture was heated in a microwave oven at 170°C for 70 min. The solvent was removed under vacuum, and the residue purified *via* flash column chromatography (silica gel, 1–12% EtOH/CH_2Cl_2) to afford 153 mg of 2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one as a slightly yellow solid.

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354.45), LCMS (ESI): 355.2 (MH^+).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.14 (2H, d), 6.85 (2H, d), 5.63 (1H, s), 5.28 (1H, m), 4.10 – 4.44 (4H, m), 2.46 (3H, m), 1.65 – 1.80 (5H, m), 1.20 – 1.40 (5H, m), 1.14 (3H, t).

Example 13

(*S*)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



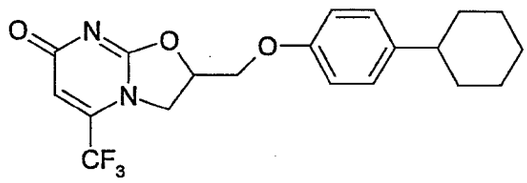
To a solution of (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (1.0 g, 3.64 mmol), prepared in accordance with the procedures as set forth in Steps 1 and 2 of Example 1 and starting from R-epichlorohydrin and 4-cyclohexylphenol, in ethanol (18.2 mL) was added ethyl 2-pentynoate (0.92 g, 7.28 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 14 hrs and then gradually cooled to room temperature. The resulting crystalline solid was isolated by filtration, washed with heptane 3 times, and dried under vacuum to afford 560 mg of (*S*)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one as a white solid. $[\alpha]_D^{25}$ -27.96 (c 0.526, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354.45), LCMS (ESI): 355.23 (MH^+).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.14 (2H, d), 6.85 (2H, d), 5.63 (1H, s), 5.29 (1H, m), 4.10 – 4.44 (4H, m), 2.46 (3H, m), 1.65 – 1.80 (5H, m), 1.20 – 1.40 (5H, m), 1.14 (3H, t).

Example 14

2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



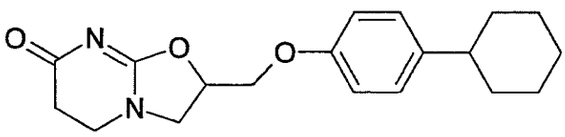
To a solution of 5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (165 mg, 0.602 mmol) in ethanol (6 mL) was added ethyl 4,4,4-trifluoro-2-butynoate (100 mg, 0.602 mmol). The reaction mixture was heated in a microwave oven at 170°C for 30 mins. Solvent was removed under vacuum, and the residue purified *via* flash column chromatography (silica gel, 1–10% EtOH/CH_2Cl_2) to afford 60 mg of 2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one as an off-white solid.

$C_{20}H_{21}F_3N_2O_3$ (394.40), LCMS (ESI): 395.16 (MH^+).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.15 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.46 (1H, s), 5.40 (1H, m), 4.14 – 4.51 (4H, m), 2.43 (1H, m), 1.65 – 1.80 (5H, m), 1.16 – 1.42 (5H, m).

Example 15

2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



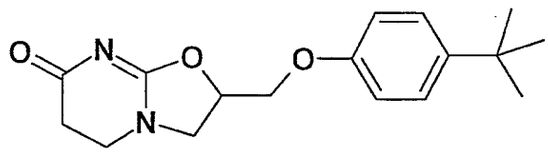
To a solution of 5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (350 mg, 1.28 mmol) in ethanol (6 mL) was added ethyl acrylate (255.8 mg, 2.56 mmol). The reaction mixture was heated in a microwave oven at 150°C for 40 min. The solvent was removed under vacuum, and the residue purified *via* flash column chromatography (silica gel, 0.5–12% EtOH/CH_2Cl_2) to afford an oil, which was dissolved in a small amount of methylene chloride and to which was then added heptane. A white solid precipitated to afford 110 mg of 2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

$C_{19}H_{24}N_2O_3$ (328.41), LCMS (ESI): 329.17 (MH^+).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.15 (2H, d), 6.89 (2H, d), 5.16 (1H, m), 4.22 (2H, ddd), 3.86 (1H, t), 3.55 (1H, dd), 3.48 (2H, t), 2.44 (3H, m), 1.65 – 1.84 (5H, m), 1.14 – 1.44 (5H, m).

Example 16

2-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Steps 1 and 2: 5-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 4-tert-butylphenol employing the procedures in Steps 1 and 2 of Example 2.

Step 3: 2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

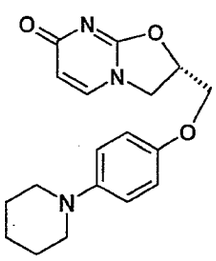
To a solution of 5-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (520 mg, 2.10 mmol) in ethanol (10 mL) was added ethyl acrylate (273.3 mg, 2.73 mmol). The reaction mixture was heated in a microwave oven at 130°C for 10 min, then at 140°C for 10 min, and finally at 150°C for 30 min. Solvent was removed under vacuum, and the residual solid washed with small amount of EtOH to afford 195 mg of 2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one as a white solid.

$C_{17}H_{22}N_2O_3$ (302.38), LCMS (ESI): 303.17 (MH^+).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.32 (2H, d), 6.90 (2H, d), 5.17 (1H, m), 4.23 (2H, m), 3.87 (1H, t), 3.45 – 3.58 (3H, m), 2.45 (2H, t), 1.25 (9H, s).

Example 17

(S)-2-(4-Piperidin-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-Piperidin-1-yl-phenol

The title compound was prepared in accordance with the procedures described in S. Urgaonkar, et al., Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 611-616, and employing 4-bromophenol and

piperidine as the starting materials in the presence of palladium acetate and lithium bis(trimethylsilyl)amide.

$C_{11}H_{15}NO$ (177.11), LCMS (ESI): 178.13(M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 6.86 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.01 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.55 (m, 2H).

Steps 2 to 4: (S)-2-(4-Piperidin-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

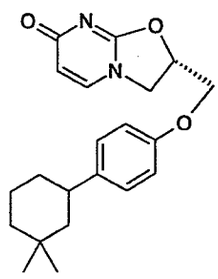
The title compound was prepared from 4-piperidin-1-yl-phenol employing the procedures in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -40.47 (c 0.502, $CHCl_3$).

$C_{18}H_{21}N_3O_3$ (327.15), LCMS (ESI): 328.14 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.20-4.38 (m, 4H), 3.04 (t, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.57(m, 2H).

Example 18

(S)-2-[4-(3,3-Dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 3,3-Dimethyl-cyclohexanone

First, 3-methyl-cyclohexenone was prepared in accordance with the procedures of Jirgensons et. al., *Euro. J. Med. Chem. 35* (2000) 555-565. Then, 3-methyl-cyclohexenone was reacted with methyl magnesium iodide in the presence of cuprous chloride in diethyl ether to obtain the title compound.

Step 2: 1-(4-Benzyloxy-phenyl)-3,3-dimethyl-cyclohexanol

In a RB flask (250 mL) was placed magnesium turnings (2.08 g, 85.9 mmol), which were stirred under vacuum without solvent overnight. To the stirred magnesium turnings was added anhydrous THF (10 mL). To the resulting mixture at 50°C was added several drops of dibromoethane, followed by 4-benzyloxybromobenzene (11.8 g, 42.9 mmol) in 40 ml of THF. After addition was complete, the reaction mixture was heated at 60°C for 3 hours until a brownish-grey slurry was formed. The reaction mixture was cooled in an ice-bath and 3,3-

dimethyl-cyclohexanone (3.87 g, 30.67 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between EtOAc/ aqueous NH_4Cl. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The organic phase was combined and dried (Na_2SO_4). Silica gel chromatography (EtOAc/heptane) provided 5.08 g of 1-(4-benzyloxy-phenyl)-3,3-dimethyl-cyclohexanol as a white solid.

$C_{21}H_{26}O_2$ (310.19), LCMS (ESI): 293.17(M^++H-H_2O).

Step 3: 1-Benzyloxy-4-(3,3-dimethyl-cyclohex-1-enyl)-benzene

1-(4-Benzyloxy-phenyl)-3,3-dimethyl-cyclohexanol (5.08 g, 16.4 mmol) was dissolved in EtOH (80 mL) after which concentrated hydrochloric acid (8 mL) was added. This mixture was stirred at 50°C for 1.5 hours. The solvent was removed under reduced pressure. Water (15 mL) was added. The mixture was basified with aqueous ammonia and extracted three times with EtOAc. The organic phase was dried and concentrated to provide the title compound as a yellow solid 4.43 g as a mixture of isomers.

$C_{21}H_{24}O$ (292.18), LCMS (ESI): 293.22 (M^++H).

Step 4: 4-(3,3-Dimethyl-cyclohexyl)-phenol

To 1-benzyloxy-4-(3,3-dimethyl-cyclohex-1-enyl)-benzene (4.3 g, 16.4 mmol) in MeOH (50 mL) and EtOAc (50 mL) was added 10% Pd/C (0.67g) under N_2. This mixture was stirred under H_2 (1 atm) overnight. The reaction mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated to give the title compound as a white solid (3.43 g).

$C_{14}H_{20}O$ (204.15), LCMS (CI): 204.15(M^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.07 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.60 (s, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.09-1.88 (m, 8H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

Steps 5 to 7: (S)-2-[4-(3,3-Dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

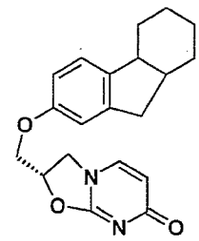
The title compound was prepared from 4-(3,3-dimethyl-cyclohexyl)-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -48.48 (c 0.503, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354.19), LCMS (ESI): 355.23 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.20-4.41 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 1.11-1.90 (m, 8H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

Example 19

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-Hexahydro-4bH-fluoren-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 5,6,7,8,8a,9-Hexahydro-4bH-fluoren-2-ol

2-[1-(3-Methoxy-phenyl)-meth-(Z)-ylidene]-cyclohexanone was prepared in accordance with the procedure of Baltzly et. al., *Journal of the American Chemical Society* (1955), 77, 624-8, which was subsequently hydrogenated (Pd/C, EtOH, H_2 1atm) to form 2-(3-methoxy-benzyl)-cyclohexanone.

2-(3-Methoxy-benzyl)-cyclohexanone was converted to 7-methoxy-2,3,4,9-tetrahydro-1H-fluorene in accordance with the procedure of U. S. Patent No. 3,743,663, followed by hydrogenation (Pd/C, MeOH/EtOH, H_2, 1atm) to obtain 7-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-fluorene.

To 7-methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-fluorene (1.95 g, 9.65 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added BBr_3 (1M in CH_2Cl_2, 24 mmol) dropwise at 0°C. This mixture was stirred at 0°C for one hour. The reaction mixture was then quenched with MeOH (5 mL). Aqueous sodium hydrogen carbonate (10 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. Silica gel chromatography (EtOAc/heptane) provided 1.48 g of 5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluoren-2-ol.

$C_{13}H_{16}O$ (188.12), LCMS (ESI): 189.14 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.00 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.02 (q, 1H), 2.79 (AB-m, 1H), 2.52 (AB-m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.16-1.62 (m, 6H).

Steps 2 to 4: (S)-2-(5,6,7,8,8a,9-Hexahydro-4bH-fluoren-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

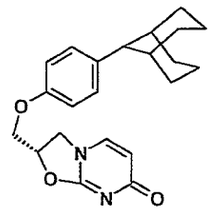
The title compound was prepared from 5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluoren-2-ol and R-epichlorohydrin employing the procedures in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -48.40 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{22}N_2O_3$ (338.16), LCMS (ESI): 339.18 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.25 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.20-4.42 (m, 4H), 3.04 (q, 1H), 2.82 (dd, AB-m), 2.54 (1H, AB-m), 2.44 (m, 1H), 1.13-1.86 (m, 8H).

Example 20

(S)-2-(4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 9-(4-Benzyloxy-phenyl)-bicyclo[3.3.1]nonane

9-(4-Benzyloxy-phenyl)-bicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (4.7 g, 14.57 mmol) (prepared in accordance with the procedures set forth in Step 2 of Example 18) was dissolved in EtOH (150 mL) after which concentrated hydrochloric acid (15 mL) was added. This mixture was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure. Water (50 mL) was added. The mixture was basified with aqueous ammonia and extracted three times with EtOAc. The organic phase was dried and concentrated to provide the title compound (5.5 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28-7.49 (s, 7H), 6.95 (d, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.74 (br.s, 1H), 2.38 (b.s, 2H), 1.36-2.08 (m, 12H).

Step 2: 4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenol

To 9-(4-benzyloxy-phenyl)-bicyclo[3.3.1]nonane (4.4 g, 14.6 mmol) in MeOH (100 mL) and EtOAc (100 mL) (warmed to 40°C to facilitate dissolution, then cooled to room temperature) was added 10% Pd/C (0.5g) under N_2. This mixture was stirred under H_2 (1 atm) overnight. The reaction mixture was then filtered through celite. The filtrate was concentrated to give the title compound as a solid.(3.1 g).

$C_{15}H_{20}O$ (216.15), LCMS (CI): 216.17 (M^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 9.11 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.13 (b.s, 2H), 1.24-2.06 (m, 12H).

Steps 2 to 4: (S)-2-(4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

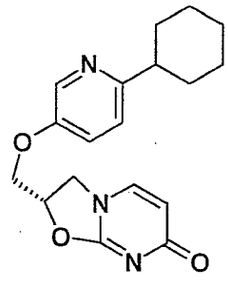
The title compound was prepared from 4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -43.56 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{26}N_2O_3$ (366.19), LCMS (ESI): 367.16(M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.77 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.83 (d, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.23-4.43 (m, 3H), 4.10 (AB-m, 1H) 2.68 (br.s, 1H), 2.37 (br.s, 2H), 1.26-2.06 (m, 12H).

Example 21

(S)-2-(6-Cyclohexyl-pyridin-3-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 6-(1-Hydroxy-cyclohexyl)-pyridin-3-ol

To a solution of 6-bromo-pyridin-3-ol (5.0 g, 28.7 mmol) in anhydrous THF (75 mL) and anhydrous toluene (40 mL) at –78°C was added n-butyllithium (2.5 M in hexane, 28.73 mmol). The mixture was stirred for 20 min. A solution of sec-butyllithium (1.4 M in cyclohexane, 43.1 mmol) was added dropwise and the mixture stirred at –78°C for 1 hour. To the mixture was added cyclohexanone (4.23 g, 43.1 mmol) in THF (25 mL) at -78°C and the mixture stirred at –78°C for 1 hour. Saturated NaH_2PO_4 solution (10 mL) was slowly added to the mixture and the mixture then warmed to room temperature. Water (300 mL) was added. The reaction mixture was neutralized with hydrochloric acid (2N), and the mixture extracted three times with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (Na_2SO_4). Silica gel chromatography (EtOAc/heptane) provided 2.63 g of the title compound.

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193.11), LCMS (ESI): 194.09 (M^++H).

Step 2: 6-Cyclohex-1-enyl-pyridin-3-ol

To a suspension of 6-(1-hydroxy-cyclohexyl)-pyridin-3-ol (2.5 g, 12.9 mmol) in toluene (130 mL) was added p-toluenesulfonic acid monohydrate (8.12 g, 42.7 mmol). The mixture was refluxed with azeotropic removal of water for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, neutralized with aqueous $NaHCO_3$ and extracted three times with EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), passed through a silica gel pad and concentrated to provide the title compound as a solid (2.2 g).

$C_{11}H_{13}NO$ (175.09), LCMS (ESI): 176.07 (M^++H).

Step 3: 6-Cyclohexyl-pyridin-3-ol

To a solution of 6-cyclohex-1-enyl-pyridin-3-ol (2.2 g, 12.6 mmol) in methanol (45 ml) was added 10% Pd/C (0.22 g) under N_2. This mixture was stirred under hydrogen (1 atm) for 3 h. The reaction mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated to a solid (2.2 g) to provide the title compound.

$C_{11}H_{15}NO$ (177.11), LCMS (ESI): 178.10 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 8.17 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.68-1.97 (m, 5H), 1.15-1.56 (m, 5H).

Steps 4 to 6: (S)-2-(6-Cyclohexyl-pyridin-3-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

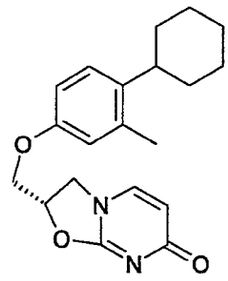
The title compound was prepared from 6-cyclohexyl-pyridin-3-ol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1, with the exception of maintaining the reaction temperature at 50°C, rather than ethanol reflux as used in Step 3, Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -28.00 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{18}H_{21}N_3O_3$ (327.15), LCMS (ESI): 328.17 (M^++H).

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz), δ 8.21(d, 1H), 7.04-7.24 (m, 3H), 6.10 (d, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.24-4.42 (m, 4H), 2.65 (br.s, 1H), 1.19-1.95 (m, 10H).

Example 22

(S)-2-(4-Cyclohexyl-3-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-Cyclohexyl-3-methyl-phenol

(S)-Cyclohexyl-4-methoxy-2-methyl-benzene was prepared in two steps by a Suzuki coupling of 2-methyl-4-methoxyphenyl-1-boronic acid and cyclohexenol triflate following the procedures of Carmen et. al., Synlett 2005, No. 10, pp 1601-1605, to obtain 1-cyclohexenyl-4-methoxy-2-methyl-benzene, which was subsequently hydrogenated to form 1-cyclohexyl-4-methoxy-2-methyl-benzene.

To 1-cyclohexyl-4-methoxy-2-methyl-benzene (2.04 g, 10.0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2, 25 mmol) dropwise at 0°C. This mixture was stirred at 0°C

for two hours. The reaction mixture was then quenched with MeOH (5 mL), followed by addition of aqueous sodium hydrogen carbonate (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for three hours, then extracted with CH_2Cl_2 three times. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. Silica gel chromatography (EtOAc/heptane) provided 1.6 g of the title compound.

$C_{13}H_{18}O$ (190.13), LCMS (ESI): 191.15(M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.06 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.20- 1.89 (m, 10H).

Steps 2 to 4: (S)-2-(4-Cyclohexyl-3-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

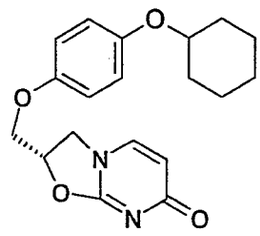
The title compound was prepared from 4-cyclohexyl-3-methyl-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -51.00 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340.17), LCMS (ESI): 341.16 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.23 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.20-4.38 (m, 4H), 2.63 (br.s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.24-1.91 (m, 10H).

Example 23

(S)-2-(4-Cyclohexyloxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-Cyclohexyloxy-phenol

To 1-cyclohexyloxy-4-methoxy-benzene (2.06 g, 10 mmol), prepared in accordance with the procedure of He, et. al., *J. Am. Chem. Soc.,* 2005, 127, 6966, in DMF (20 mL) was added sodium ethanethiolate (1.15 g, 11 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for two hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature. Water (5 mL) was added after which the mixture was neutralized with hydrochloric acid (2N). Ethyl acetate (200 mL) was then added and the organic phase washed with water three times, brine twice, and dried (Na_2SO_4). Silica gel chromatography (EtOAc/heptane) provided 0.88g of the title compound.

$C_{12}H_{16}O_2$ (192.11), LCMS (ESI): 193.13 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 6.77 (q, 4H), 4.41 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 1.97 (m, 2 H), 1.78 (m, 2H), 1.22-1.62 (m, 6H).

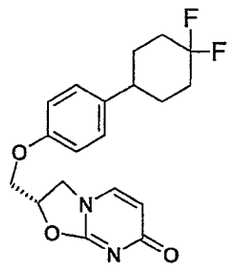
Steps 2 to 4: (S)-2-(4-Cyclohexyloxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared from 4-cyclohexyloxy-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -33.21 (c 0.557, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{22}N_2O_4$ (342.15), LCMS (ESI): 343.17 (M^++H).

Example 24

(S)-2-[4-(4,4-Difluoro-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-(4,4-Difluoro-cyclohexyl)-phenol

To a solution of 4-(4-hydroxy-phenyl)-cyclohexanone (5 g, 26.3 mmol) was added bis(2-methoxyethyl)amino)sulfurtriflouride (29.1 g, 131 mmol) under nitrogen in a plastic bottle. The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 hours. EtOH (14 drops) was added, and the reaction mixture allowed to stir for an additional 24 hours. The reaction mixture was poured into water (140 mL) and the aqueous layer extracted twice with dichloromethane. The organic phase was washed with brine and dried (Na_2SO_4). Silica gel chromatography afforded the title compound (2.8 g).

$C_{12}H_{14}F_2O$ (212.10), LCMS (CI): 212.09 (M^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.09 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 4.57 (s, 1H), 2.54 (m, 1 H), 2.18 (m, 2H), 1.67-1.97 (m, 6H).

Steps 2 to 4: (S)-2-[4-(4,4-Difluoro-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

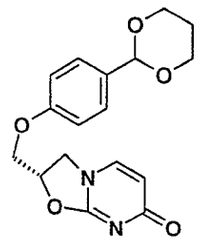
The title compound was prepared from 4-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1.

$C_{19}H_{20}F_2N_2O_3$ (362.14), LCMS (ESI): 363.15 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.33 (br.s, 1H), 4.22-4.43 (m, 3H), 4.09 (AB-m, 1H), 2.68 (b.s, 1H), 1.55-2.15 (m, 8H).

Example 25

(S)-2-(4-1,3-Dioxinan-2-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-1,3-Dioxinan-2-yl-phenol

The title compound was prepared in accordance with the procedures as described in Gopinath et al., J. Org. Chem. 2002, 67, 5842-5845.

$C_{10}H_{12}O_3$ (180.07), LCMS (ESI): 181.09 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.34 (d, 2H), 6.77(d, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.73 (q, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.92(m, 1H).

Steps 2 to 4: (S)-2-(4-1,3-Dioxinan-2-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

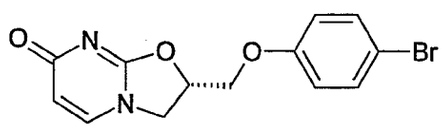
The title compound was prepared from 4-1,3-dioxinan-2-yl-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -57.00 (c 0.553, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{18}N_2O_5$ (330.34), LCMS (ESI): 331.08 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.91(d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.33 (br.s, 1H), 4.26-4.43 (m, 3H), 4.07-4.15 (m, 3H), 3.91 (m, 2H), 1.89-2.06 (m, 1H) 1.42 (d, 1H).

Example 26

2(S)-(4-Bromo-phenoxymethyl)-2,3(S)-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: (S)-2-(4-Bromo-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-bromophenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 1.

$C_9H_9BrO_2$ (227.97), LCMS (ESI): 270.06 (M^++H+CH_3CN).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.35 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 4.22 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.76 (dd, 1H).

Step 2: (S)-5-(4-Bromo-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from (S)-2-(4-bromo-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{10}H_{11}BrN_2O_2$ (270), LCMS (ESI): 271.03 (M^++H).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.39 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.03 (AB-m, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H).

Step 3: 2(S)-(4-Bromo-phenoxymethyl)-2,3(S)-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

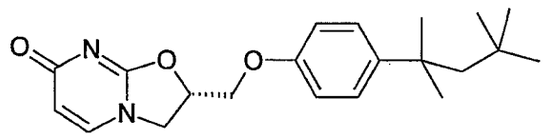
The title compound was prepared from (S)-5-(4-bromo-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$ (321.99), LCMS (ESI): 323.01 (M^++H).

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 5.81 (d, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.24-4.44 (m, 3H), 4.10 (dd, 1H).

Example 27

2(S)-[4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: (S)-2-(4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 1.

$C_{17}H_{26}O_2$ (262.19), LCMS (ESI): 304.23 (M^++H+CH_3CN).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 4.19 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.76 (dd, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.72 (s, 9H).

Step 2: (S)-5-(4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from (S)-2-(4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{18}H_{28}N_2O_2$ (304.22), LCMS (ESI): 305.2 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.25 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.04 (AB-m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 2.19 (v. br., 2H), 1.70 (s, 2H), 1.34 (s, 6H), 0.71 (s, 9H).

Step 3: 2(S)-[4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

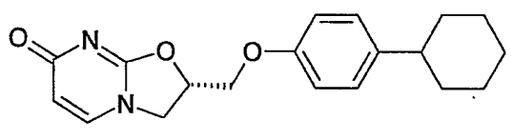
The title compound was prepared from (S)-5-(4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -43.52 (c 0.551, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356.21), LCMS (ESI): 357.18 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28(d, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.22-4.39 (m, 4H), 1.70 (s, 2H), 1.34 (s, 6H), 0.70 (s, 9H).

Example 28

2(S)-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: (S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-cyclohexyl-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 1.

$C_{15}H_{20}O_2$ (232.15), LCMS (ESI): 274.19 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.12 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.17 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 5H), 1.31-1.43 (m, 5H).

Step 2: (S)-5-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from (S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{16}H_{22}N_2O_2$ (274.17), LCMS (ESI): 275.16 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.13 (d, 2H), 6.85 (dd, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.05 (AB-m, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 2.45 (br.s, 1H), 1.17-1.93 (m, 10H).

Step 3: 2(S)-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

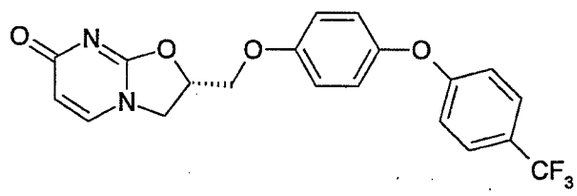
The title compound was prepared from (S)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -56.40 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326.16), LCMS (ESI): 327.16 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.23 (d, 1H), 7.14(d, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.22-4.38 (m, 4H), 2.45 (br.s, 1H), 1.70-1.88 (m, 5H), 1.32-1.43 (m, 5H).

Example 29

(S)-2-(4-Trifluoromethyl-phenoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



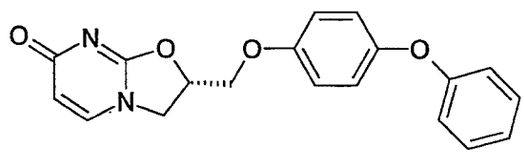
The title compound was prepared from 4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -31.20 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{15}F_3N_2O_4$ (404.10), LCMS (ESI): 405.09 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.55 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.00 (m, 4H), 6.90 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 5.29 (br.s, 1H), 4.24-4.44 (m, 4H).

Example 30

(S)-2-(4-Phenoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



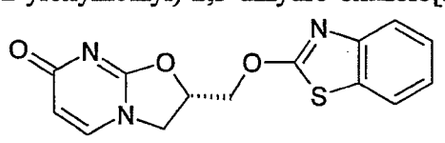
The title compound was prepared from 4-phenoxy-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -0.60 (c 0.503, DMSO).

$C_{19}H_{16}N_2O_4$, LCMS (ESI): 337.11 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.99 (s, 4H), 6.92 (d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.34 (br.s, 1H), 4.25-4.45 (m, 3H), 4.12 (AB-m, 1H).

Example 31

(S)-2-(Benzothiazol-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one



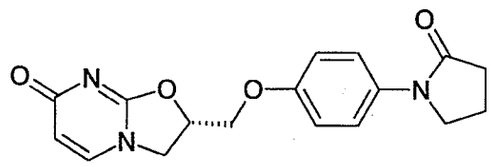
The title compound was prepared from benzothiazol-2-ol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -45.80 (c 0.5, DMSO).

$C_{14}H_{11}N_3O_3S$ (301.05), LCMS (ESI): 302.06 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.74 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.30 (br.s, 1H), 4.30-4.58 (m, 3H), 4.08 (AB-m, 1H).

Example 32

(S)-2-[4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



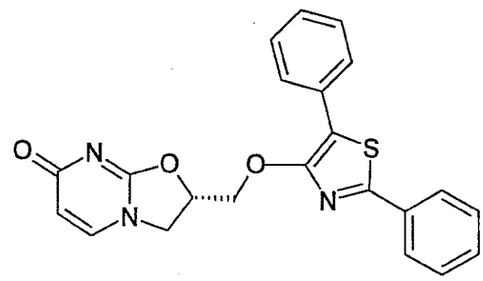
The title compound was prepared from 4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -9.47 (c 0.507, DMSO).

$C_{17}H_{17}N_3O_4$ (327.12), LCMS (ESI): 328.16 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.33 (br.s, 1H), 4.24-4.44 (m, 3H), 4.11 (AB-m, 1H), 3.79 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.04 (m, 2H).

Example 33

(S)-2-(2,5-Diphenyl-thiazol-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



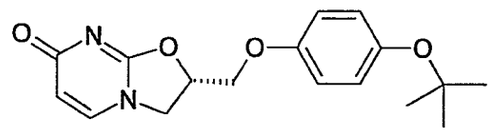
The title compound was prepared from 2,5-diphenyl-thiazol-4-ol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ +39.93 (c 0.503, DMSO).

$C_{22}H_{17}N_3O_3S$ (403.10), LCMS (ESI): 404.08 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.95 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.52 (m, 5H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 5.46 (br.s, 1H), 4.83 (b.s, 2H), 4.46 (t, 1H), 4.27 (AB-m, 1H).

Example 34

(S)-2-(4-tert-Butoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



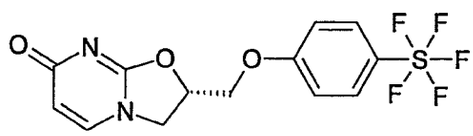
The title compound was prepared from 4-tert-butoxy-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -45.05 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{20}N_2O_4$ (316.14), LCMS (ESI): 317.11 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 6.87 (m, 4H), 5.82 (d, 1H), 5.31 (br.s, 1H), 4.21-4.43 (m, 3H), 4.11(AB-m, 1H), 1.23 (s, 9H).

Example 35

(S)-2-(4-Pentafluorosulfur-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one



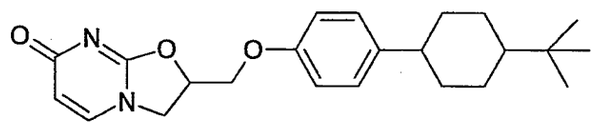
The title compound was prepared from 4-pentafluorosulfur-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1.

$C_{13}H_{11}F_5N_2O_3S$ (370.04), LCMS (ESI): 371.02 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.85 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 5.83 (d, 1H), 5.37 (br.s, 1H), 4.39-4.49 (m, 3H), 4.12 (m, 1H).

Example 36

2-[4-(4-tert-Butyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: [4-(4-tert-Butyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-oxirane

The title compound was prepared as a 65:35 mixture of two isomers starting from 4-tert-butyl-cyclohexyl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{19}H_{28}O_2$ (288.20), LCMS (ESI): 330.28 (M^++H+CH_3CN).

Step 2: 5-[4-(4-tert-Butyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared as a 65:35 mixture of two isomers from [4-(4-tert-butyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{20}H_{30}N_2O_2$ (330.23), LCMS (ESI): 331.25 (M^++H).

Step 3: 2-[4-(4-tert-Butyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

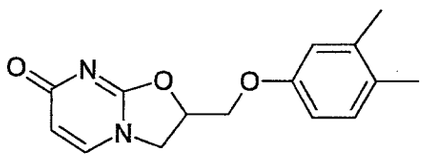
The title compound was prepared from 5-[4-(4-tert-butyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382.22), LCMS (ESI): 383.25 (M^++H)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.21-4.41 (m, 4H), 2.86 (q, 1H), 1.21 (d, 6H).

Example 37

2-(3,4-Dimethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(3,4-Dimethyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 3,4-dimethyl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.09), LCMS (ESI): 220.14 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.03 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.89 (t, 1H)), 2.74 (dd, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19(s, 3H).

Step 2: 5-(3,4-Dimethyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(3,4-dimethyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220.12), LCMS (ESI): 221.10 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.03 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.03 (AB-m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Step 3: 2-(3,4-Dimethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

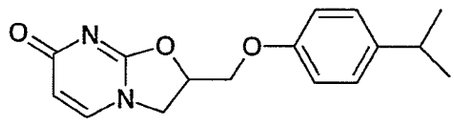
The title compound was prepared from 5-(3,4-dimethyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{15}H_{16}N_2O_3$ (272.11), LCMS (ESI): 273.13 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.75 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.26 (AB-m, 2H), 4.09 (dd, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

Example 38

2-(4-Isopropyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Isopropyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-isopropyl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{12}H_{16}O_2$ (192.11), LCMS (ESI): 234.16 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.15 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.19 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.83-2.94 (m, 2H)), 2.78 (dd, 1H), 1.24 (d, 6H).

Step 2: 5-(4-Isopropyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-isopropyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234.13), LCMS (ESI): 235.16 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.15 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.04 (AB-m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 2.86 (q, 1H), 1.22 (d, 6H).

Step 3: 2-(4-Isopropyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

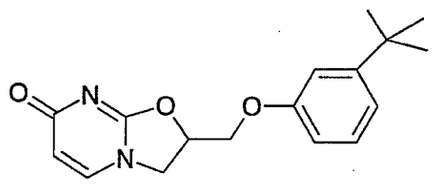
The title compound was prepared from 5-(4-isopropyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{16}H_{18}N_2O_3$ (286.13), LCMS (ESI): 287.14 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.81(d, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.21-4.41 (m, 4H), 2.86 (q, 1H), 1.21 (d, 6H).

Example 39

2-(3-tert-Butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(3-tert-Butyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 3-tert-butyl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206.13), LCMS (ESI): 248.17 (M^++H+CH_3CN).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.22 (d, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.78 (dd, 1H), 1.31 (s, 9H).

Step 2: 5-(3-tert-Butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(3-tert-butyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248.15), LCMS (ESI): 249.17 (M^++H).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.22 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.06 (AB-m, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 1.35 (s, 9H).

Step 3: 2-(3-tert-Butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

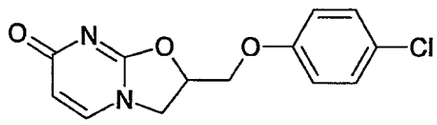
The title compound was prepared from 5-(3-tert-butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (286.13), LCMS (ESI): 301.15 (M^++H).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.20-7.27 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.23-4.42 (m, 4H), 1.30 (s, 9H).

Example 40

2-(4-Chloro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Chloro-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-chlorophenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_9H_9ClO_2$ (184.02), LCMS (ESI): 226.07 (M^++H+CH_3CN).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.25 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.22 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.78 (dd, 1H).

Step 2: 5-(4-Choloro-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-chloro-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{10}H_{11}ClN_2O_2$ (226.05), LCMS (ESI): 227.06 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.2 (v. br. 2H) 4.03 (AB-m, 2H), 3.93 (dd, 1H), 3.61(dd, 1H).

Step 3: 2-(4-Chloro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

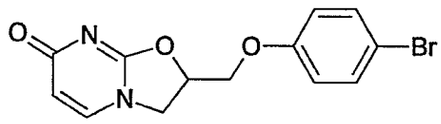
The title compound was prepared from 5-(4-chloro-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{13}H_{11}ClN_2O_3$ (278.05), LCMS (ESI): 279.06 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.22-7.30 (m, 3H), 6.81 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.20-4.44 (m, 4H).

Example 41

2-(4-Bromo-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Bromo-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-bromophenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_9H_9BrO_2$ (227.97), LCMS (ESI): 270.03 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.25 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.22 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.76 (dd, 1H).

Step 2: 5-(4-Bromo-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-bromo-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{10}H_{11}BrN_2O_2$ (270), LCMS (ESI): 271.02 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.39 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.03 (AB-m, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H).

Step 3: 2-(4-Bromo-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

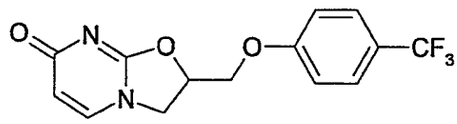
The title compound was prepared from 5-(4-bromo-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$ (321.99), LCMS (ESI): 323.01 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.40 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.20-4.44 (m, 4H).

Example 42

2-(4-Trifluoromethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Trifluoromethyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-trifluromethyl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.25 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.22 (dd, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.76 (dd, 1H).

Step 2: 5-(4-Trifluoromethyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-trifluoromethyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{11}H_{11}F_3N_2O_2$ (260.07), LCMS (ESI): 261.08 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.56 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.11 (AB-m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H).

Step 3: 2-(4-Trifluoromethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

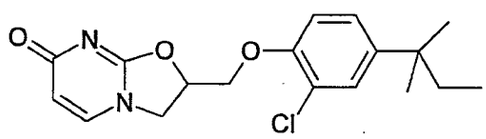
The title compound was prepared from 5-(4-trifluoromethyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_3$ (312.07), LCMS (ESI): 313.07 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.57 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.27-4.46 (m, 4H).

Example 43

2-(2-Chloro-4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(2-Chloro-4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 2-chloro-4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{14}H_{19}ClO_2$ (254.11), LCMS (ESI): 296.13 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.31 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.81 (dd, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 0.67 (t, 3H).

Step 2: 5-(2-Chloro-4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(2-chloro-4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{15}H_{21}ClN_2O_2$ (296.13), LCMS (ESI): 297.42 (M^++H).

Step 3: 2-(2-Chloro-4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

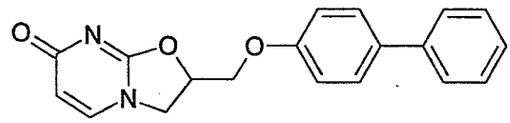
The title compound was prepared from 5-(2-chloro-4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{18}H_{21}ClN_2O_3$ (348.12), LCMS (ESI): 349.12 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.34-4.47 (m, 3H), 4.26 (dd, 1H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 0.66 (t, 3H).

Example 44

2-(Biphenyl-4-oxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(Biphenyl-4-oxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-biphenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{15}H_{14}O_2$ (226.09), LCMS (ESI): 268.15 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.49-7.58 (m, 3H), 7.42 (t, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.26 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.93 (t, 1H), 2.79 (dd, 1H).

Step 2: 5-(Biphenyl-4-oxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(biphenyl-4-oxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{16}H_{16}N_2O_2$ (268.12), LCMS (ESI): 269.10 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.26-7.58 (m, 7H), 6.99 (d, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.10 (AB-m, 2H), 3.95 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H).

Step 3: 2-(Biphenyl-4-oxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

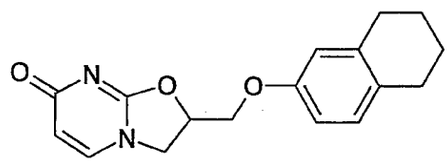
The title compound was prepared from 5-(biphenyl-4-oxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{19}H_{16}N_2O_3$ (320.11), LCMS (ESI): 321.15 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.78 (d, 1H), 7.26 (d, 4H), 7.42 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 5.84 (d, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.32-4.47 (m, 3H), 4.13 (dd, 1H).

Example 45

2-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalen-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalen-2-yloxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{13}H_{16}O_2$ (204.11), LCMS (ESI): 246.1 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 6.97 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.64 -2.76 (m, 5H), 1.76 (br. s, 4H).

Step 2: 5-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalen-2-yloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246.13), LCMS (ESI): 247.13 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 6.97 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.00 (AB-m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 2.71 (m, 4H), 1.78 (br. s, 4H).

Step 3: 2-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalen-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

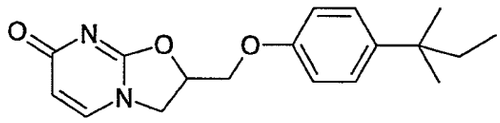
The title compound was prepared from 5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298.13), LCMS (ESI): 299.13 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.18-4.40 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 1.77 (m, 4H).

Example 46

2-(4-(1,1-Dimethyl-propyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-(1,1-Dimethyl-propyl)-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220.15), LCMS (ESI): 262.23 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.23 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 0.67 (t, 3H).

Step 2: 5-(4-(1,1-Dimethyl-propyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262.17), LCMS (ESI): 263.15 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.23 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.05 (AB-m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.0 (v. br., 2H), 1.61 (dd, 2H), 1.25 (s, 6H), 0.67 (t, 3H).

Step 3: 2-(4-(1,1-Dimethyl-propyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

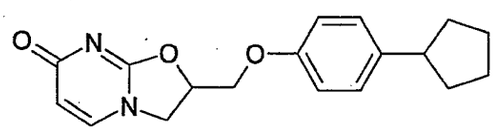
The title compound was prepared from 5-(4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{18}H_{22}N_2O_3$ (314.16), LCMS (ESI): 315.15 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.25(d, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.22-4.40 (m, 4H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 0.66 (t, 3H).

Example 47

2-(4-Cyclopentyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Cyclopentyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-cyclopentyl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{14}H_{18}O_2$ (218.13), LCMS (ESI): 260 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.17 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.17 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.47-1.83 (m, 6H).

Step 2: 5-(4-Cyclopentyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-cyclopentyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{15}H_{20}N_2O_2$ (260.15), LCMS (ESI): 261.6 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.17 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.03 (AB-m, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.4 (v. br., 2H), 2.93 (m, 1H), 2.03 (br. s, 2H), 1.44 -1.86 (m, 6H).

Step 3: 2-(4-Cyclopentyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

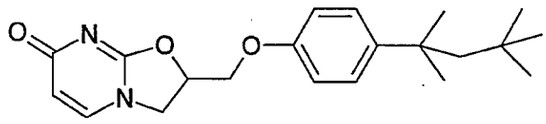
The title compound was prepared from 5-(4-cyclopentyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312.14), LCMS (ESI): 313.17 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.75 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.29 (AB-m, 2H), 4.09 (dd, 1H), 2.91(m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.38-1.79 (m, 6H).

Example 48

2-(4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{17}H_{26}O_2$ (262.19), LCMS (ESI): 304.3 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 4.19 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.76 (dd, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.72 (s, 9H).

Step 2: 5-(4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{18}H_{28}N_2O_2$ (304.22), LCMS (ESI): 305.2 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.25 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.04 (AB-m, 2H), 3.9 (v. br., 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.34 (s, 6H), 0.71 (s, 9H).

Step 3: 2-(4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

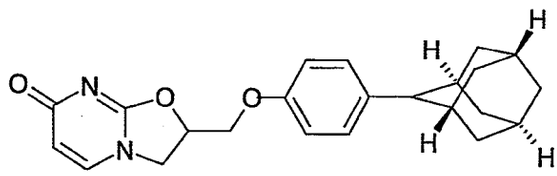
The title compound was prepared from 5-(4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356.21), LCMS (ESI): 357.18 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28(d, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.22-4.39 (m, 4H), 1.70 (s, 2H), 1.34 (s, 6H), 0.70 (s, 9H).

Example 49

2-(4-Tricyclo[3.3.1.13,7]decan-2-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Tricyclo[3.3.1.13,7]decan-2-yl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-tricyclo[3.3.1.13,7]decan-2-yl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{19}H_{24}O_2$ (284.18), LCMS (ESI): 326.27 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.27 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 4.16 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.02-2.11 (m, 3H), 1.85-1.91 (m, 6H), 1.72-1.79 (m, 6H).

Step 2: 5-(4-Tricyclo[3.3.1.13,7]decan-2-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-tricyclo[3.3.1.13,7]decan-2-yl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{20}H_{26}N_2O_2$ (326.2), LCMS (ESI): 327.19 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.25 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 5.88 (br., s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.89-4.05 (m, 3H), 3.69 (dd, 1H), 2.04 (br., s, 3H), 1.82 (br., s, 6H), 1.72 (br., s, 6H).

Step 3: 2-(4-Tricyclo[3.3.1.13,7]decan-2-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

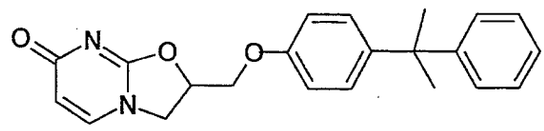
The title compound was prepared from 5-(4-tricyclo[3.3.1.13,7]decan-2-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{23}H_{26}N_2O_3$ (378.48), LCMS (ESI): 379.18 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.29 (AB-m, 2H), 4.09 (dd, 1H), 2.04(br.s, 3H), 1.82 (br.s, 6H), 1.72 (br.s, 6H).

Example 50

2-(4-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{18}H_{20}O_2$ (268.15), LCMS (ESI): 310.23 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.12-7.28 (m, 7H), 6.82 (d, 2H), 4.17 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.88 (t, 1H), 2.73 (dd, 1H), 1.66 (s, 6H).

Step 2: 5-(4-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$ (310.17), LCMS (ESI): 311.14 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.21-7.24 (m, 4H), 7.14 (dd, 3H), 6.81 (dd, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.0 (v. br., 2H), 4.04 (AB-m, 2H), 3.90 (dd, 1H), 3.59 (dd, 1H), 1.66 (s, 6H).

Step 3: 2-(4-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

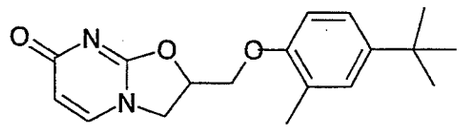
The title compound was prepared from 5-(4-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{22}H_{22}N_2O_3$ (362.16), LCMS (ESI): 363.15 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.14-7.25 (m, 8H), 6.78 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.20-4.38 (m, 4H), 1.66 (s, 6H).

Example 51

2-(4-tert-Butyl-2-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-tert-Butyl-2-methyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-tert-butyl-2-methyl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220.15), LCMS (ESI): 262.23 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.11-7.18 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

Step 2: 5-(4-tert-Butyl-2-methyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-tert-butyl-2-methyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262.17), LCMS (ESI): 263.14 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.16 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.04 (AB-m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.7 (v. br., 2H), 3.66 (dd, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

Step 3: 2-(4-tert-Butyl-2-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

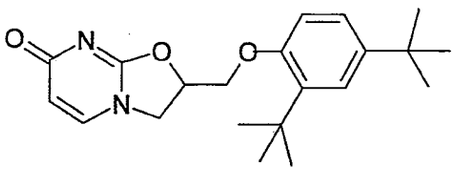
The title compound was prepared from 5-(4-tert-butyl-2-methyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{18}H_{22}N_2O_3$ (314.16), LCMS (ESI): 315.14 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H), 4.21 (dd, 1H), 2.05(s, 3H), 1.28 (s, 9H).

Example 52

2-(2,4-Di-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(2,4-Di-tert-butyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 2,4-di-tert-butyl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{17}H_{26}O_2$ (262.19), LCMS (ESI): 304.27 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.21(dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.78 (dd, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

Step 2: 5-(2,4-Di-tert-butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(2,4-di-tert-butyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{18}H_{28}N_2O_2$ (304.22), LCMS (ESI): 305.2 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.34 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.87-4.15 (m, 3H), 3.8 (v. br., 2H), 3.68 (dd, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

Step 3: 2-(2,4-Di-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

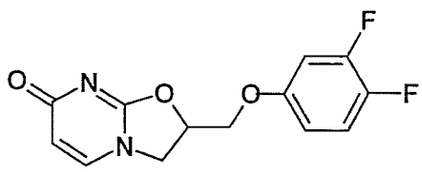
The title compound was prepared from 5-(2,4-di-tert-butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356.21), LCMS (ESI): 357.19 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.34 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.24-4.47 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 1.27 (s, 9H).

Example 53

2-(3,4-Difluoro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(3,4-Difluoro-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 3,4-difluoro-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_9H_8F_2O_2$ (186.04), LCMS (ESI): 228.09 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.15-7.00 (m, 1H), 6.72-6.81 (m, 1H), 6.59-6.67(m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H).

Step 2: 5-(3,4-Difluoro-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(3,4-difluoro-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{10}H_{10}F_2N_2O_2$ (228.07), LCMS (ESI): 229.1 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.07 (q, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.6 (v. br., 2H), 4.00 (AB-m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.59 (dd, 1H).

Step 3: 2-(3,4-Difluoro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

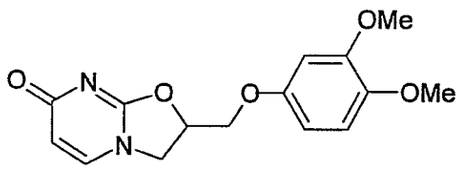
The title compound was prepared from 5-(3,4-difluoro-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{13}H_{10}F_2N_2O_3$ (280.06), LCMS (ESI): 281.09 (M^++H).

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.38 (q, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.82(d, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.26-4.44 (m, 3H), 4.08 (dd, 1H).

Example 54

2-(3,4-Dimethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(3,4-Dimethoxy-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 3,4-dimethoxy-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210.08), LCMS (ESI): 211.09 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 6.78 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.91 (t, 1H)), 2.75 (dd, 1H).

Step 2: 5-(3,4-Dimethoxy-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(3,4-dimethoxy-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252.11), LCMS (ESI): 253.1 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 6.77 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 3.82-4.16 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (dd, 1H).

Step 3: 2-(3,4-Dimethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

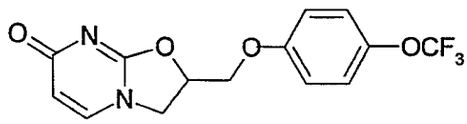
The title compound was prepared from 5-(3,4-dimethoxy-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{15}H_{16}N_2O_5$ (304.11), LCMS (ESI): 305.15 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.46 (dd, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.27 (AB-m, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Example 55

2-(4-Trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-trifluoromethoxy-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{10}H_9F_3O_3$ (234.05), LCMS (ESI): 276.1 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.15 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 4.23 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.76 (dd, 1H).

Step 2: 5-(4-Trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ (276.07), LCMS (ESI): 277.1 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.15 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.2 (v..br., 2H), 4.05 (AB-m, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H).

Step 3: 2-(4-Trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

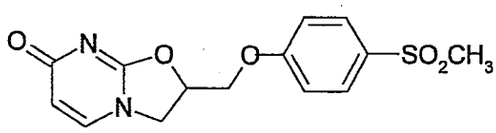
The title compound was prepared from 5-(4-trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_4$ (328.07), LCMS (ESI): 329.1 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.29-4.45 (m, 3H), 4.11(dd, 1H).

Example 56

2-(4-Methanesulfonyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Methanesulfonyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-methanesulfonyl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{10}H_{12}O_4S$ (228.04), LCMS (ESI): 270.1 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.87 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 4.36 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (t, 1H), 2.78 (dd, 1H).

Step 2: 5-(4-Methanesulfonyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-methanesulfonyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{11}H_{14}N_2O_4S$ (270.06), LCMS (ESI): 271.1 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.89 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.14 (AB-m, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.7 (v. br., 2H).

Step 3: 2-(4-Methanesulfonyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

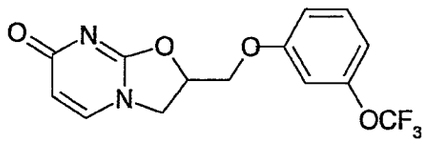
The title compound was prepared from 5-(4-methanesulfonyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{14}H_{14}N_2O_5S$ (322.06), LCMS (ESI): 323.11 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.86 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 5.83 (d, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.33-4.54 (m, 3H), 4.11 (dd, 1H), 3.16 (s, 3H).

Example 57

2-(3-Trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(3-Trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 3-trifluoromethoxy-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{10}H_9F_3O_3$ (234.05), LCMS (ESI): 276.1 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.27-7.33 (m, 1H), 6.77-6.89 (m, 3H), 4.25 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.92 (t, 1H) 2.76 (dd, 1H).

Step 2: 5-(3-Trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(3-trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ (276.07), LCMS (ESI): 277.1 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.29 (t, 1H), 6.77-6.90 (m, 3H), 4.92 (m, 1H), 4.5 (v.br., 2H), 4.06 (AB-m, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.61(dd, 1H).

Step 3: 2-(3-Trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

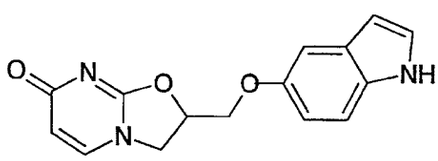
The title compound was prepared from 5-(3-trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_4$ (328.07), LCMS (ESI): 329.08 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.95-7.05 (m, 3H), 5.83 (d, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.32-4.46 (m, 3H), 4.11 (dd, 1 H).

Example 58

2-(1H-Indol-5-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 5-Oxiranylmethoxy-1H-indole

The title compound was prepared from 5-hydroxyindole and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189.07), LCMS (ESI): 190.1 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 8.10 (br. s, 1H), 7.10-7.31(m, 3H), 6.90 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.78 (dd, 1H).

Step 2: 5-(1H-Indol-5-yloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 5-oxiranylmethoxy-1H-indole employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (231.1), LCMS (ESI): 232.1 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 9.4 (v..br., 1H), 7.31 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.6 (v..br., 2H), 4.09 (AB-m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H).

Step 3: 2-(1H-Indol-5-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

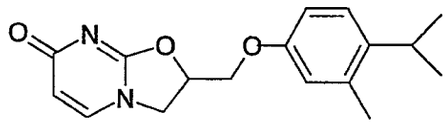
The title compound was prepared from 5-(1H-indol-5-yloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{15}H_{13}N_3O_3$ (283.09), LCMS (ESI): 284.09 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 10.96 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.30 (AB-m, 2H), 4.14 (dd, 1H).

Example 59

2-(4-Isopropyl-3-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Isopropyl-3-methyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-isopropyl-3-methyl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206.13), LCMS (ESI): 248.19 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.14 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.19 (d, 6 H).

Step 2: 5-(4-Isopropyl-3-methyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-isopropyl-3-methyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248.15), LCMS (ESI): 249.14 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.14 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.01 (AB-m, 2H), 4.0 (v. br., 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.07 (q, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.90 (d, 6H).

Step 3: 2-(4-Isopropyl-3-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

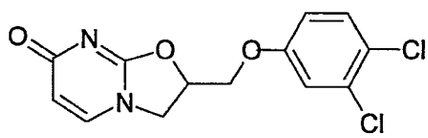
The title compound was prepared from 5-(4-isopropyl-3-methyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (300.15), LCMS (ESI): 301.13 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.23 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.63-6.72 (m, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.20-4.38 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.19 (d, 6H).

Example 60

2-(3,4-Dichloro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(3,4-Dichloro-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 3,4-dichloro-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_9H_8Cl_2O_2$ (217.99), LCMS (ESI): 260.07 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.32 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H).

Step 2: 5-(3,4-Dichloro-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(3,4-dichloro-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{10}H_{10}Cl_2N_2O_2$ (260.01), LCMS (ESI): 261.01 (M^++H).

Step 3: 2-(3,4-Dichloro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

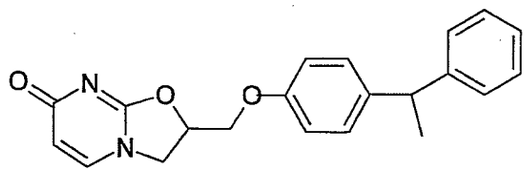
The title compound was prepared from 5-(3,4-dichloro-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_3$ (312.01), LCMS (ESI): 313 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.36 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.20-4.43 (m, 4H).

Example 61

2-(4-(1-Phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-(1-Phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-(1-phenyl-ethyl)-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{17}H_{18}O_2$ (254.13), LCMS (ESI): 296.16 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.07-7.35 (m, 7H), 6.85 (d, 2H), 4.04-4.21 (m, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.74 (dd, 1H), 1.61 (d, 3H).

Step 2: 5-(4-(1-Phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-(1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{18}H_{20}N_2O_2$ (296.15), LCMS (ESI): 297.43 (M^++H).

Step 3: 2-(4-(1-Phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

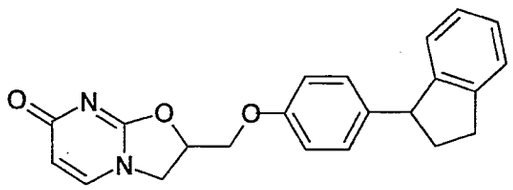
The title compound was prepared from 5-(4-(1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348.15), LCMS (ESI): 349.14 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.12-7.31 (m, 8H), 6.79 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.19-4.38 (m, 4H), 4.11 (q, 1H), 1.61 (d, 3H).

Example 62

2-(4-Indan-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Indan-1-yl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-indan-1-yl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{18}H_{18}O_2$ (266.13), LCMS (ESI): 308.16 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.23-7.30 (m, 1H), 7.06-7.21 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 4.28 (t, 1 H), 4.19 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.86-3.06 (m, 3H), 2.76 (dd, 1H), 2.49-2.61 (m, 1H), 1.93-2.09 (m, 1H).

Step 2: 5-(4-Indan-1-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(4-indan-1-yl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{19}H_{20}N_2O_2$ (308.15), LCMS (ESI): 309.45 (M^++H).

Step 3: 2-(4-Indan-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

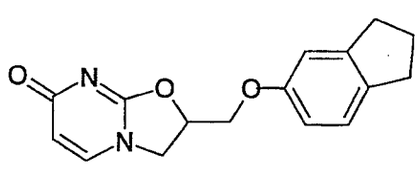
The title compound was prepared from 5-(4-indan-1-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{22}H_{20}N_2O_3$ (360.15), LCMS (ESI): 361.15 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.29 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.22-4.41(m, 5H), 2.98(m, 2H), 2.55 (m, 1H),1.99 (m, 1H).

Example 63

2-(Indan-5-yl-oxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(Indan-5-yl-oxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 5-indanol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{12}H_{14}O_2$ (190.09), LCMS (ESI): 232.12 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.10 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.78-2.93 (m, 5H), 2.74 (m, 1H), 2.07 (t, 2H).

Step 2: 5-(Indan-5-yloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 2-(indan-5-yl-oxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232.12), LCMS (ESI): 233.11 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.12 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.04 (AB-m, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 2.85 (br. s, 4 H), 2.07 (m, 2H).

Step 3: 2-(Indan-5-yl-oxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

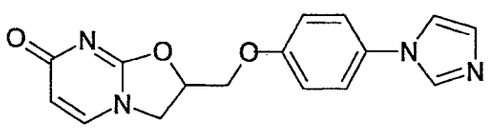
The title compound was prepared from 5-(indan-5-yloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284.11), LCMS (ESI): 285.12 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.19-4.41(m, 4H), 2.85 (q, 4H), 2.08 (q, 2H).

Example 64

2-(4-Imidazol-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 1-(4-Oxiranylmethoxy-phenyl)-1H-imidazole

The title compound was prepared from 4-imidazol-1-yl-phenol and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216.08), LCMS (ESI): 217.09 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.76 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.29 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.93 (t, 1H), 2.77 (dd, 1H).

Step 2: 5-(4-Imidazol-1-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from 1-(4-oxiranylmethoxy-phenyl)-1H-imidazole employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{13}H_{14}N_4O_2$ (258.11), LCMS (ESI): 259.12 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.76 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.10 (AB-m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 2.5 (v. br., 2H).

Step 3: 2-(4-Imidazol-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

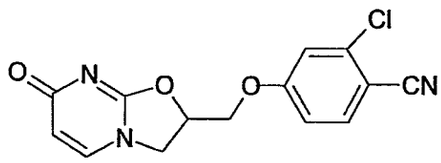
The title compound was prepared from 5-(4-imidazol-1-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{16}H_{14}N_4O_3$ (310.1), LCMS (ESI): 311.1 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.76 (s, 1H), 7.31 (t, 3H), 7.20 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.28-4.47 (m, 4H).

Example 65

2-Chloro-4-(7-oxo-2,3-dihydro-7H-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-2-ylmethoxy)-benzonitrile



Step 1: 2-Chloro-4-oxiranylmethoxy-benzonitrile

The title compound was prepared from 2-chloro-4-hydroxy-benzonitrile and epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 2.

$C_{10}H_8ClNO_2$ (209.02), LCMS (ESI): 210.05 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.58 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.94 (t, 1H), 2.76 (dd, 1H).

Step 2: 4-(2-Amino-4,5-dihydro-oxazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-benzonitrile

The title compound was prepared from 2-chloro-4-oxiranylmethoxy-benzonitrile employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{11}H_{10}ClN_3O_2$ (251.05), LCMS (ESI): 252.07 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.59 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.11 (AB-m, 2H), 3.95 (dd, 1H), 3.6 (v. br., 2H), 3.63 (dd, 1H).

Step 3: 2-Chloro-4-(7-oxo-2,3-dihydro-7H-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-2-ylmethoxy)-benzonitrile

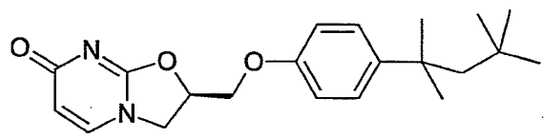
The title compound was prepared from 4-(2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-benzonitrile employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

$C_{14}H_{10}ClN_3O_3$ (303.04), LCMS (ESI): 304.06 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.92 (d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.13(dd, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.35-4.57 (m, 3H), 4.04-4.12 (m, 1H).

Example 66

2(R)-[4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: (R)-2-(4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenol and S-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 1.

$C_{17}H_{26}O_2$ (262.19), LCMS (ESI): 304.23 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 4.19 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.76 (dd, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.72 (s, 9H).

Step 2: (R)-5-(4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from (R)-2-(4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{18}H_{28}N_2O_2$ (304.22), LCMS (ESI): 305.2 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.25 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.04 (AB-m, 2H), 3.9 (v.br., 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.34 (s, 6H), 0.71 (s, 9H).

Step 3: 2(R)-[4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

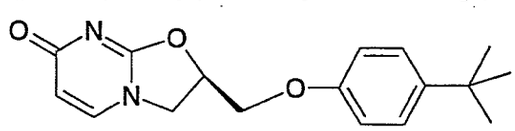
The title compound was prepared from (R)-5-(4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -45.23 (c 0.489, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356.21), LCMS (ESI): 357.18 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.22-4.39 (m, 4H), 1.70 (s, 2H), 1.34 (s, 6H), 0.70 (s, 9H).

Example 67

2(R)-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: (R)-2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-tert-butyl-phenol and S-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 1.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206.13), LCMS (ESI): 248.18 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.30 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H), 1.30 (s, 9H).

Step 2: (R)-5-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from (R)-2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248.15), LCMS (ESI): 249.13 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.32 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.05 (AB-m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 1.96 (v. br., 2H), 1.30 (s, 9H).

Step 3: 2(R)-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared from (R)-5-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1.

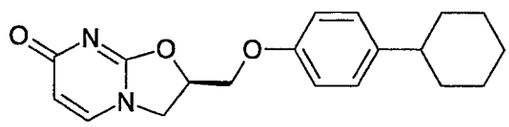
$[\alpha]_D^{25}$ +52.20 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (300.14), LCMS (ESI): 301.13 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.31 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.23-4.42 (m, 4H), 1.30 (s, 9H).

Example 68

2(R)-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: (R)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-oxirane

The title compound was prepared from 4-cyclohexyl-phenol and S-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Step 1 of Example 1.

$C_{15}H_{20}O_2$ (232.15), LCMS (ESI): 274.18 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.12 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.17 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 5H), 1.31-1.43 (m, 5H).

Step 2: (R)-5-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

The title compound was prepared from (R)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-oxirane employing the procedures as set forth in Step 2 of Example 1.

$C_{16}H_{22}N_2O_2$ (274.17), LCMS (ESI): 275.16 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.13 (d, 2H), 6.85 (dd, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.2 (v. br., 2H), 4.05 (AB-m, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 2.45 (br.s, 1H), 1.17-1.93 (m, 10H).

Step 3: 2(R)-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

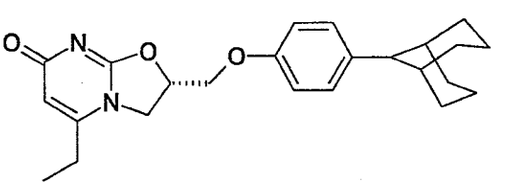
The title compound was prepared from (R)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine employing the procedures as set forth in Step 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ +52.40 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326.16), LCMS (ESI): 327.16 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.23 (d, 1H), 7.14(d, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.22-4.38 (m, 4H), 2.45 (br.s, 1H), 1.70-1.88 (m, 5H), 1.32-1.43 (m, 5H).

Example 69

(*S*)-2-(4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



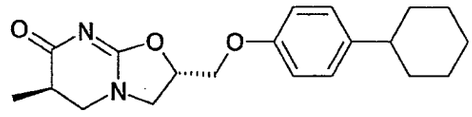
To a solution of (*S*)-5-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.26 g, 0.828 mmol), prepared in accordance with the procedures as set forth in Steps 1 and 2 of Example 1 and starting from R-epichlorohydrin and 4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl phenol (prepared with the same procedure as set forth in steps 1 and 2 of Example 20), in ethanol (5 mL) was added ethyl 2-pentynoate (0.157 g, 1.24 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 14 hrs and then cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated and loaded onto a silica gel column, and eluted with 4-6% methanol/methylene chloride to afford 120 mg of (*S*)-2-(4- bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one. $[\alpha]_D^{25}$ -36.89 (c 0.501, $CHCl_3$).

$C_{24}H_{30}N_2O_3$ (394.22), LCMS (ESI): 395.19 (MH^+).

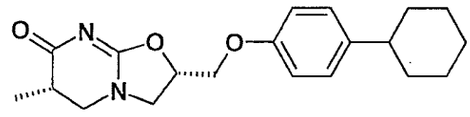
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.23-4.38 (m, 4H), 2.73 (br.s, 1H), 2.49 (q, 2H), 2.38 (br.s, 2H), 1.34-2.07 (m, 12H), 1.28 (t, 3H).

Example 70

(2S,6R)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



(2S,6S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



A mixture of (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.85 g, 3.09 mmol), prepared in accordance with the procedures as set forth in Steps 1 and 2 of Example 1 and starting from R-epichlorohydrin and 4-cyclohexylphenol, and methyl methacrylate (3.72 g, 37.15 mmol) stabilized with hydroquinone was heated at 90°C for 14 hrs. The reaction mixture was concentrated and loaded onto a silica gel column, eluted with 2-6% isopropanol/methylene chloride to afford (2S,6R)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one and (2S,6S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (total 0.79g).

(2S,6R)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one. $[\alpha]_D^{25}$ +78.40 (c 0.5, DMSO).

$C_{20}H_{26}N_2O_3$ (342.19), LCMS (ESI): 343.20 (MH^+).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.18 (2H, d), 6.85 (2H, d), 5.16 (1H, m), 4.23 (1H, dd), 4.18 (1H, dd), 3.85 (1H, dd), 3.59 (2H, m), 3.13 (1H, dd), 2.50 (1H, ddq), 2.42 (1H, m), 1.65 – 1.82 (5H, m), 1.20 – 1.40 (5H, m), 1.06 (3H, d).

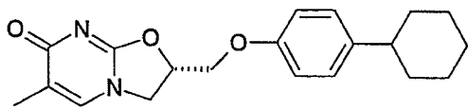
(2S,6S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one. $[\alpha]_D^{25}$ +102.29 (c 0.503, DMSO).

$C_{20}H_{26}N_2O_3$ (342.19), LCMS (ESI): 343.18 (MH^+).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.18 (2H, d), 6.85 (2H, d), 5.16 (1H, m), 4.26 (1H, dd), 4.17 (1H, dd), 3.90 (1H, dd), 3.59 (2H, m), 3.13 (1H, dd), 2.50 (1H, ddq), 2.43 (1H, m), 1.65 – 1.82 (5H, m), 1.20 – 1.40 (5H, m), 1.06 (3H, d).

Example 71

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



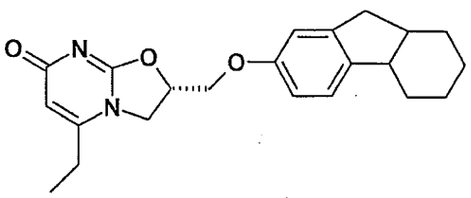
To a solution of (2S,6S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (38 mg, 0.111 mmol) in toluene (3 ml) was added 96 mg (1.11 mmol) of manganese(IV) oxide. The reaction mixture was heated at 110°C overnight. The reaction mixture was filtered and the filtrate concentrated and loaded onto a silica gel column, and eluted with 2-7% isopropanol/methylene chloride to afford 8 mg of (S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340.17), LCMS (ESI): 341.20 (MH^+).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (2H, d), 7.12 (1H, s), 6.80 (2H, d), 5.22 (1H, m), 4.22-4.36 (4H, m), 2.45 (1H, m), 2.01 (3H, s), 1.69 – 1.88 (5H, m), 1.33 – 1.44 (5H, m).

Example 72

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-Hexahydro-4bH-fluoren-2-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



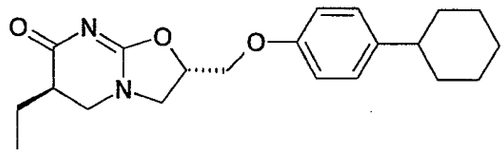
To a solution of (S)-5-(5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluoren-2-yloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (16 mg, 0.055 mmol), prepared in accordance with the procedures in Steps 1 and 2 of Example 1 and starting from R-epichlorohydrin and 5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluoren-2-ol (prepared by the same procedure as in Step 1 of Example 19), in ethanol (2 mL) was added ethyl 2-pentynoate (4.2 mg, 0.065 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 14 hrs and then cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated and then loaded onto a silica gel column, and eluted with 2-6% methanol/methylene chloride to afford 8 mg of (S)-5-ethyl-2-(5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluoren-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

$C_{22}H_{26}N_2O_3$ (366.19), LCMS (ESI): 367.21 (MH^+).

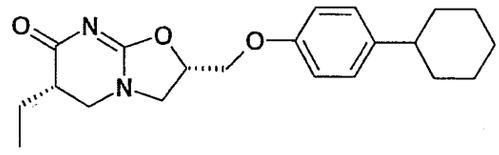
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.36 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.50-3.68 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.12 (dd, 1H), 1.62-1.91 (m, 4H), 0.49-1.15 (m, 11H).

Example 73

(2S,6R)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



(2S,6S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



A solution of (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.85 g, 3.09 mmol), prepared in accordance with the procedures in Steps 1 and 2 of Example 1 and starting from R-epichlorohydrin and 4-cyclohexylphenol, and ethyl ethylacrylate (1.0 g, 7.57 mmol) in n-butanol (2 ml) was heated at 90°C for 18 hrs. The reaction mixture was concentrated and loaded onto a silica gel column, and eluted with 2-6% isopropanol/methylene chloride to afford (2S,6R)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (0.24 g) and (2S,6S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (0.34 g).

(2S,6R)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one. $[\alpha]_D^{25}$ +32.12 (c 0.504, DMSO).

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356.20), LCMS (ESI): 357.23 (MH^+).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.18 (2H, d), 6.85 (2H, d), 5.16 (1H, m), 4.24 (1H, dd), 4.18 (1H, dd), 3.86 (1H, dd), 3.58 (2H, m), 3.22 (1H, dd), 2.43 (1H, m), 2.31 (1H, m), 1.65 – 1.82 (6H, m), 1.28 – 1.40 (5H, m), 1.21 (1H, m), 0.89 (3H, t).

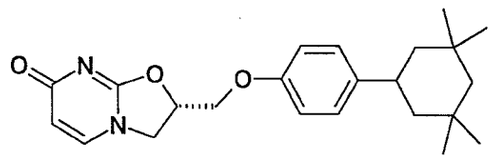
(2S,6S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356.20), LCMS (ESI): 357.23 (MH^+).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.18 (2H, d), 6.85 (2H, d), 5.16 (1H, m), 4.26 (1H, dd), 4.17 (1H, dd), 3.90 (1H, dd), 3.57 (2H, m), 3.22 (1H, dd), 2.43 (1H, m), 2.31 (1H, m), 1.65 – 1.82 (6H, m), 1.28 – 1.46 (5H, m), 1.21 (1H, m), 0.89 (3H, t).

Example 74

(S)-2-[4-(3,3,5,5-Tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-(3,3,5,5-Tetramethyl-cyclohexyl)-phenol

To 10% Pd/C (0.17g) under N_2 was added 1-benzyloxy-4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohex-1-enyl)-benzene (1.7 g, 5.3 mmol), prepared by a substantially similar procedure to that of Step 1 of Example 18, in MeOH (15 mL) and EtOAc (15 mL). This mixture was stirred under H_2 (1 atm) overnight. The reaction mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated to give the title compound as a white solid (1.19 g).

$C_{16}H_{24}O$ (232.18), LCMS (CI): 232.15(M^+).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 7.10 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.55 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.11-1.34 (m, 4H), 1.08 (s, 6H), 0.92 (s, 6H).

Steps 2 to 4: (S)-2-[4-(3,3,5,5-Tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

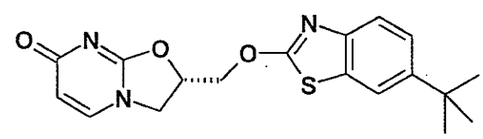
The title compound was prepared from 4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures in Steps 1 through 3 of Example 1.

$C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382.23), LCMS (ESI): 383.23 (M^++H).

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), 7.76 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.32 (b.s, 1H), 4.24-4.44 (m, 3H), 4.09 (AB-m, 1H), 2.70-2.87 (m, 1H), 1.44 (d, 2H), 1.10-1.30 (m, 4H), 1.06 (s, 6H), 0.90 (s, 6H).

Example 75

(S)-2-(6-tert-Butyl-benzothiazol-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



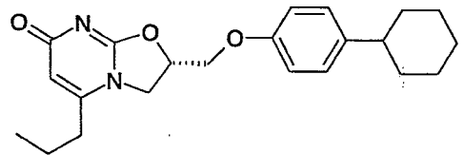
The title compound was prepared from 5-tert-butyl-benzothiazol-2-ol and R-epichlorohydrin employing the procedures in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ +6.08 (c 0.51, $CHCl_3$).

$C_{18}H_{19}N_3O_3S$ (357.12), LCMS (ESI): 358.02 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), 7.74 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 5.81 (d, 1H), 5.28 (b.s, 1H), 4.26-4.55 (m, 3H), 4.08 (AB-m, 1H), 1.30 (s, 9H).

Example 76

(*S*)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-propyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



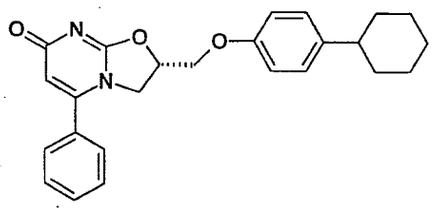
(*S*)-5-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.37 g, 1.35 mmol), prepared in accordance with the procedures in Steps 1 and 2 of Example 1 and starting from R-epichlorohydrin and 4-cyclohexylphenol, was dissolved in ethanol (6 mL). Methyl 2-hexynoate (0.34 g, 2.70 mmol) was then added and the reaction mixture was heated at reflux for 24 hrs and then cooled to room temperature. The resulting crystalline solid was isolated by filtration, washed with heptane 3 times, and dried under vacuum to afford 135 mg (27% yield) of (*S*)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-propyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one as a white solid.

$C_{22}H_{28}N_2O_3$ (368.48), LC/MS (ESI): 369.21 (MH^+)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.14 (2H, d), 6.84 (2H, d), 5.63 (1H, s), 5.29 (1H, m), 4.11 – 4.44 (4H, m), 2.45 (3H, m), 1.64 – 1.80 (5H, m), 1.55 – 1.64 (2H, m), 1.16 – 1.42 (5H, m), 0.96 (3H, t).

Example 77

(*S*)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-phenyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



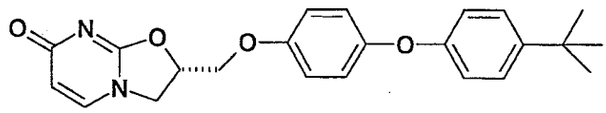
The title compound was prepared from (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and ethyl phenylpropiolate employing the procedure described in Example 76. $[\alpha]_D^{25}$ +100.26 (c 0.507, DMSO).

$C_{25}H_{26}N_2O_3$ (402.50), LC/MS (ESI): 403.19 (MH^+)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.56 (5H, m), 7.14 (2H, d), 6.84 (2H, d), 5.84 (1H, s), 5.25 (1H, m), 4.21 – 4.38 (3H, m), 3.97 (1H, m), 2.43 (1H, m), 1.65 – 1.80 (5H, m), 1.15 – 1.42 (5H, m).

Example 78

(S)-2-[4-(4-tert-Butyl-phenoxy)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



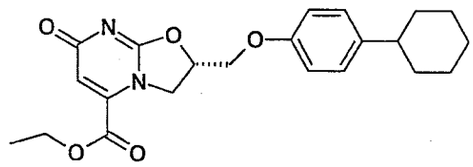
The title compound was prepared from 4-(4-tert-butylphenoxy)-phenol (prepared in accordance with the procedures of Yeager, et. al., *Synthesis.* 1991, 63-68) and R-epichlorohydrin employing the procedures set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -35.00 (c 0.571, $CHCl_3$).

$C_{23}H_{24}N_2O_4$ (392.17), LCMS (ESI): 393.15 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.97 (s, 4H), 6.85 (d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.32 (br.s, 1H), 4.24-4.43 (m, 3H), 4.11 (AB-m, 1H), 1.27 (s, 9H).

Example 79

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-oxazolo[3,2-a]pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester



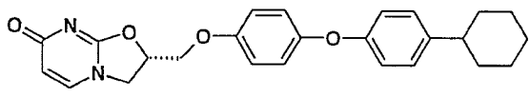
To a solution of (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.5 g, 1.82 mmol), prepared in accordance with the procedures described in Steps 1 and 2 of Example 1 and starting from R-epichlorohydrin and 4-cyclohexylphenol, in ethanol (10 mL) was added diethyl acetylenedicarboxylate (0.39 g, 2.29 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 14 hours and then stored in a freezer overnight. The reaction mixture was warmed to room temperature. The resulting crystalline solid was isolated by centrifugation and dried under vacuum at 60°C to afford 427 mg of (S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-oxazolo[3,2-a]pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester. $[\alpha]_D^{25}$ -16.15 (c 0.52, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{26}N_2O_5$ (398.18), LCMS (ESI): 399.20 (M^++H)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.13 (2H, d), 6.80 (3H, m), 5.21 (1H, m), 4.62-4.78 (2H, m), 4.39 (2H, q), 4.20 – 4.33 (2H, m), 2.45 (br.s, 1H), 1.67-1.88 (m, 5H), 1.18 – 1.43 (8H, m).

Example 80

(S)-2-[4-(4-Cyclohexyl-phenoxy)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



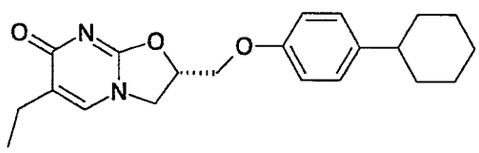
The title compound was prepared from 4-(4-cyclohexylphenoxy)-phenol (prepared in accordance with the procedures of Yeager, et. al., *Synthesis.* 1991, 63-68) and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -33.76 (c 0.563, $CHCl_3$).

$C_{25}H_{26}N_2O_4$ (418.18), LCMS (ESI): 419.20 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 6.97 (s, 4H), 6.83 (d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.34 (br.s, 1H), 4.23-4.46 (m, 3H), 4.12 (AB-m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.66-1.84 (m, 5H), 1.14-1.43 (m, 5H).

Example 81

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



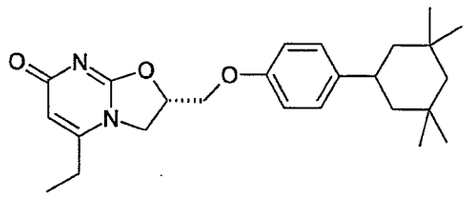
To a solution of (2S,6R)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (108 mg, 0.41 mmol) in toluene (2 ml) was added manganese(IV) oxide (360 mg, 4.1 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for three days. The reaction mixture was filtered without cooling and the filtrate concentrated and loaded on a silica gel column. The column was eluted with 2-7% isopropanol/methylene chloride to afford 8 mg of (S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one. $[\alpha]_D^{25}$ -22.40 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354.19), LCMS (ESI): 355.21 (MH^+).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (2H, d), 7.04 (1H, s), 6.81 (2H, d), 5.23 (1H, m), 4.19-4.39 (4H, m), 2.40-2.53 (3H, m), 1.67 – 1.87 (5H, m), 1.13 – 1.42 (8H, m).

Example 82

(S)-5-Ethyl-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



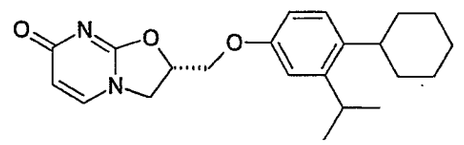
To a solution of 5-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.15 g, 0.454 mmol), prepared in accordance with the procedures described in Steps 1 and 2 of Example 1 and starting from R-epichlorohydrin and 4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenol (prepared using the same procedure as in step 1 of Example 74), in ethanol (5 mL) was added ethyl 2-pentynoate (0.086 g, 0.681 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 14 hrs and then cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated, loaded onto a silica gel column, and eluted with 4 % methanol/methylene chloride to afford 23 mg of (S)- 5-ethyl-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

$C_{25}H_{34}N_2O_3$ (410.26), LCMS (ESI): 411.25 (MH^+).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.15 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.22 (b.s, 1H), 4.20-4.38 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.50 (q, 2H), 1.55 (m, 2H) 1.11-1.35 (m, 7H), 1.08 (s, 6H), 0.93 (s, 6H)

Example 83

(S)-2-(4-Cyclohexyl-3-isopropyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Steps 1 and 2: 1-cyclohexyl-4-methoxy-2-isopropyl-benzene

1-Bromo-2-isopropyl-4-methoxy-benzene was prepared in accordance with the procedures of Konishi et. al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1989, 62, 591-593. To a solution of 1-bromo-2-isopropyl-4-methoxy-benzene (4.5 g, 19.7 mmol) was added BuLi (1.6M in hexane, 14.8 mL, 23.7 mmol) at -78°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 40 min, followed by addition of $B(O\text{-}iPr)_3$ dropwise. The resulting mixture was stirred at -78°C for 2 hours, then warmed to room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with HCl (1N) and extracted with diethyl ether three times. The organic phase was washed with water, brine and dried (Na_2SO_4). Silica gel chromatography (10-30 %EtOAc/heptane) provided 2.3 g of 4-methoxy-2-isopropyl-phenylboronic acid.

Cyclohexyl-4-methoxy-2-isopropyl-benzene was prepared in two steps by a Suzuki coupling of 4-methoxy-2-isopropyl-phenylboronic acid and cyclohexenol triflate following the procedures of Carmen et. al., *Synlett* 2005, No. 10, pp 1601-1605, to obtain 1-cyclohex-1-enyl-2-isopropyl-4-methoxy-benzene, which was subsequently hydrogenated (Pd/C, H_2, MeOH) to form 1-cyclohexyl-4-methoxy-2-isopropyl-benzene.

$C_{16}H_{24}O$ (232.18), LCMS (EI): 232.17(M^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.15 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.22 (quin, 1H), 2.72 (br. s, 1H), 1.67- 1.92 (m, 5H), 1.27- 1.48 (m, 5H), 1.23 (d, 6H).

Step 3: 4-Cyclohexyl-3-isopropyl-phenol

To 1-cyclohexyl-4-methoxy-2-isopropyl-benzene (2.09 g, 9.0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2, 22.5 mmol) dropwise at 0°C. This mixture was stirred at 0°C for two hours. The reaction mixture was then quenched with MeOH (5 mL), after which aqueous sodium hydrogen carbonate (10 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour and extracted with CH_2Cl_2 three times. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. Silica gel chromatography (0-2%EtOAc/heptane) provided 2.36 g of the title compound.

$C_{15}H_{22}O$ (218.16), LCMS (ESI): 219.18 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.09 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.20 (quin, 1H), 2.72 (br. s, 1H), 1.63- 1.92 (m, 5H), 1.12- 1.48 (m, 5H), 1.21 (d, 6H).

Steps 4 to 6: (S)-2-(4-Cyclohexyl-3-isopropyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

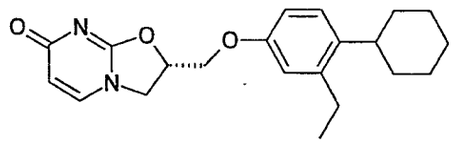
The title compound was prepared from 4-cyclohexyl-3-isopropyl-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -54.00 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{28}N_2O_3$ (368.20), LCMS (ESI): 369.23 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.26 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.18-4.44 (m, 4H), 3.22 (quin, 1H), 2.74 (br. s, 1H), 1.67- 1.89 (m, 5H), 1.20- 1.50 (m, 5H), 1.21 (d, 6H).

Example 84

(S)-2-(4-Cyclohexyl-3-ethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-Cyclohexyl-3-ethyl-phenol

4-Cyclohexyl-3-ethyl-phenol was prepared by employing the procedures in step1 through 3 of Example 83.

$C_{14}H_{20}O$ (204.15), LCMS (ESI): 205.17 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.08 (d, 1H), 6.64 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 2.62 (m, 3H), 1.68-1.90 (m, 5H), 1.17- 1.50 (m, 5H), 1.19 (t, 3H).

Step 2 to 4: (S)-2-(4-Cyclohexyl-3-ethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

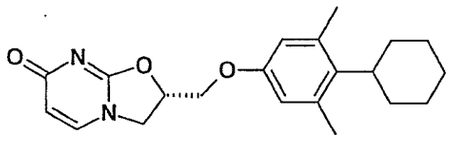
The title compound was prepared from 4-cyclohexyl-3-ethyl-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -51.60 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354.19), LCMS (ESI): 355.19 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.64-6.73 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.18-4.43 (m, 4H), 2.58-2.74 (m, 3H), 1.63- 1.93 (m, 5H), 1.20- 1.50 (m, 5H), 1.19 (t, 3H).

Example 85

(S)-2-(4-Cyclohexyl-3,5-dimethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-Cyclohexyl-3,5-dimethyl-phenol

4-Cyclohexyl-3,5-dimethyl-phenol was prepared in accordance with the procedures of Boisselet et. al., FR 1315008.

$C_{14}H_{20}O$ (204.15), LCMS (ESI): 205.17 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 6.48 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.36 (br.s, 6H), 1.15-1.95 (m, 10H).

Step 2 to 4: (S)-2-(4-Cyclohexyl-3,5-dimethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared from 4-cyclohexyl-3,5-dimethyl-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures as set forth in Steps 1 through 3 of Example 1.

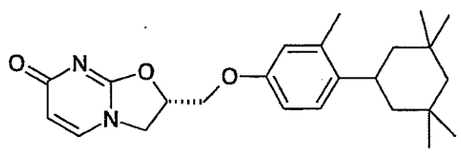
$[\alpha]_D^{25}$ -4.40 (c 0.5, DMSO).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354.19), LCMS (ESI): 355.19 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-D6, 300MHz), δ 7.76 (d, 1H), 6.50 (br. s, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.32(br. s, 6H), 1.22-1.89 (m, 10H).

Example 86

2-[3-Methyl-4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 3-Methyl-4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenol

Trifluoro-methanesulfonic acid 3,3,5,5-tetramethyl-cyclohex-1-enyl ester was prepared in accordance with the procedures of Hanack et. al., *J. Heterocyclic Chem. 1988, No. 10, pp 1237-1241.* 4-Methoxy-2-methyl-1-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohex-1-enyl)-benzene was prepared in two steps by a Suzuki coupling of 4-methoxy-2-methyl-phenylboronic acid and trifluoro-methanesulfonic acid 3,3,5,5-tetramethyl-cyclohex-1-enyl ester following the procedures of Carmen et. al., *Synlett* 2005, No. 10, pp 1601-1605, to obtain 4-methoxy-2-methyl-1-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohex-1-enyl)-benzene, which was subsequently hydrogenated to form 1-cyclohexyl-4-methoxy-2-methyl-benzene.

To 1-cyclohexyl-4-methoxy-2-ethyl-benzene (1.86 g, 7.15 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2, 17.88 mmol) dropwise at 0°C. This mixture was stirred at 0°C for three hours. The reaction mixture was then quenched with MeOH (5 mL), after which aqueous sodium hydrogen carbonate (10 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and extracted with CH_2Cl_2 three times. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. Silica gel chromatography (EtOAc/heptane) provided 1.76 g of the title compound.

$C_{17}H_{26}O$ (246.19), LCMS (ESI): 247.22 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.07 (d, 1H), 6.64 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.12- 1.51 (m, 6H), 1.10 (s, 6H), 0.93 (s, 6H).

Steps 2 to 4: 2-[3-Methyl-4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

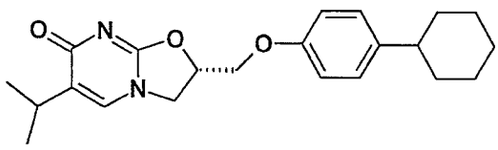
The title compound was prepared from 3-methyl-4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -43.00 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{24}H_{32}N_2O_3$ (396.24), LCMS (ESI): 397.24 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.25 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.20-4.41 (m, 4H), 3.03 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.20- 1.51 (m, 6H), 1.11 (s, 6H), 0.93 (s, 6H).

Example 87

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-isopropyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step1: 2-Formyl-3-methyl-butyric acid ethyl ester

A solution of diisopropylamine (2.53 g, 25 mmol) in THF (25 mL) was treated with n-butyllithium (1.6M in hexane, 16 mL, 25.6 mmol) at room temperature under N_2. The resulting pale yellow solution was cooled to -78°C. A solution of 3-methyl-butyric acid ethyl ester (2.91 g, 22.31 mmol) in THF (7 mL) was added. Stirring was continued for a half hour at -78°C, after which ethyl formate (5.5 g, 75 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for three hours under N_2. The reaction mixture was quenched with acetic acid (4.5 ml), diluted with diethyl ether, washed with water, brine, and dried (Na_2SO_4). Silica gel chromatography (methyl acetate/hexane) provided 3.2 g of the title compound as a mixture of isomers.

$C_8H_{14}O_3$ (158.09), LCMS (ESI): 159.11(M^++H).

Step 2: (S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-isopropyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

To a solution of (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.48 g, 1.74 mmol) (prepared in accordance with the procedures described in Steps 1 and 2 of Example 1 and starting from R-epichlorohydrin and 4-cyclohexylphenol) in ethanol (16 mL)

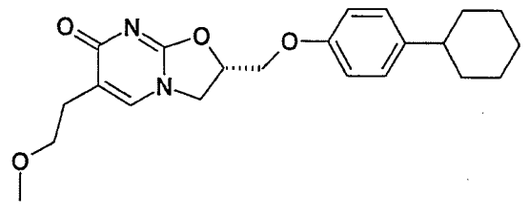
was added 2-formyl-3-methyl-butyric acid ethyl ester (0.33 g, 2.1 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 24 hours. It was then concentrated to remove solvent and loaded on silica gel column. Chromatography with (1-5 %) 2-propanol/methylene chloride gave 0.144g of the title compound. $[\alpha]_D^{25}$ -15.80 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{28}N_2O_3$ (368.20), LCMS (ESI): 369.24 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.13 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.23-4.39 (m, 4H), 3.07 (quin, 1H), 2.45 (br.s, 1H), 1.69-1.93 (m, 5H), 1.26-1.46 (m, 5H), 1.18 (d, 3H), 1.15(d, 3H).

Example 88

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-(2-methoxy-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step1: 2-Formyl-4-methoxy-butyric acid methyl ester

The title compound was prepared from 4-methoxy-butyric acid methyl ester and ethyl formate employing the procedure set forth in Step 1 of Example 87.

$C_7H_{12}O_4$ (160.07), LCMS (EI): 160.10 (M^+).

Step 2: 2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-(2-methoxy-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

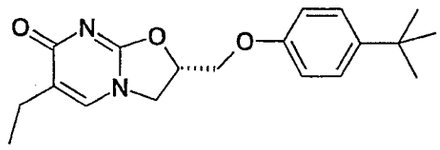
The title compound was prepared from (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and 2-formyl-4-methoxy-butyric acid methyl ester employing the procedure described in Step2 of Example 87. $[\alpha]_D^{25}$ -19.00 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{28}N_2O_4$ (384.20), LCMS (ESI): 385.21 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.61 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 2.45 (br.s, 1H), 1.69-1.90 (m, 5H), 1.17-1.46 (m, 5H).

Example 89

(S)-2-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step1: 2-Formyl-butyric acid ethyl ester

The title compound was prepared from butyric acid ethyl ester and ethyl formate employing the procedure set forth in Step 1 of Example 87.

$C_7H_{12}O_3$ (144.07), LCMS (ESI): 145.08 (M^++H).

Step 2: 2-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

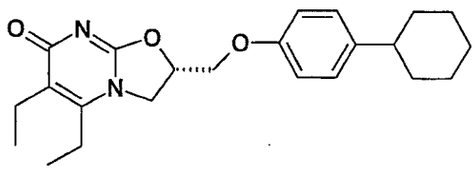
The title compound was prepared from (*S*)-5-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and 2-formyl-butyric acid ethyl ester employing the procedure described in Step2 of Example 87. $[\alpha]_D^{25}$ -31.20 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{24}N_2O_3$ (328.17), LCMS (ESI): 329.14 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.23 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.23-4.39 (m, 4H), 2.45 (q, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.17 (t, 3H).

Example 90

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5,6-diethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a] pyrimidin-7-one



Step1: 2-Ethyl-3-oxo-pentanoic acid ethyl ester

To a solution of 3-oxo-pentanoic acid ethyl ester (5.19 g, 36 mmol) in anhydrous EtOH (40 mL) was added NaOEt (21 % wt. in EtOH, 11.7 mL, 36 mmol). he reaction mixture was heated to 80°C. Ethyl iodide (6.18 g, 39.6 mmol) was added dropwise at 80°C. Stirring was continued at 80°C for 16 hours. The reaction mixture was concentrated and loaded onto a silica gel column and eluted with 1-2% EtOAc/heptane to give 4.38 g of the title compound.

$C_9H_{16}O_3$ (172.10), LCMS (ESI): 173.11(M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 4.19 (q, 2H), 3.36 (t, 1H), 2.54 (m, 2H), 1.88 (quin, 2H), 1.27 (t, 3H), 1.07 (t, 3H), 0.92 (t, 3H).

Step2: 2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5,6-diethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a] pyrimidin-7-one

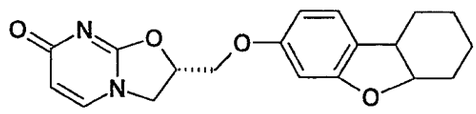
The title compound was prepared from (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and 2-ethyl-3-oxo-pentanoic acid ethyl ester in accordance with the procedures of O.-S. Adetchessi, et. al., *Tetrahedron*, 61, (2005), 4453-4460. $[\alpha]_D^{25}$ -11.20 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382.22), LCMS (ESI): 383.25 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.13 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 5.18 (m, 1H), 4.21-4.40 (m, 4H), 2.39-2.66 (m, 5H), 1.67-1.91 (m, 5H), 1.18-1.45 (m, 8H), 1.11(t, 3H).

Example 91

(S)-2-(5a,6,7,8,9,9a-Hexahydro-dibenzofuran-3-yl-oxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step1: 7-Methoxy-1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-dibenzofuran

A solution of $AuCl_3$ (0.303 g, 1.0 mmol) and AgOTf (0.770 g, 3.0 mmol) was stirred in anhydrous CH_2Cl_2 (150 mL) for 2 hours. 3-methoxy-phenol (2.48 g, 20 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) was added, followed by addition of cyclohexadiene in CH_2Cl_2 (25 mL) at 40°C over two hours. The reaction mixture was stirred at 40°C overnight. The reaction mixture was passed through a silica gel plug. The filtrate was concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (5-30 % CH_2Cl_2/heptane) to give 0.393 g of the title compound and 0.67 g of 7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-dibenzofuran.

$C_{13}H_{16}O_2$ (204.11), LCMS (ESI): 205.11 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.02 (d, 1H), 6.42 (m, 2H), 4.68 (q, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.14 (q, 1H), 1.70-2.03 (m, 3H), 1.26-1.60 (m, 5H).

7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-dibenzofuran

$C_{13}H_{14}O_2$ (202.09), LCMS (CI): 203.11 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.26 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.87(m, 4H).

Step 2: 5a,6,7,8,9,9a-Hexahydro-dibenzofuran-3-ol

To 7-methoxy-1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-dibenzofuran (0.33 g, 1.61 mmol) in anhydrous DMF (10 mL) was added NaSEt (80 %, 0.19 g, 1.78 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 12 hours. The reaction mixture was cooled after which water (5 mL)

was added. The mixture was neutralized with HCl (2 N) and EtOAc (100 mL) was added. The whole mixture was washed with water three times, brine twice and dried (Na_2SO_4). Silica gel chromatography (8-14 % EtOAc/heptane) afforded the 0.36 g of the title compound.

$C_{12}H_{14}O_2$ (190.09), LCMS (ESI): 191.10 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 6.96 (d, 1H), 6.33 (m, 2H), 4.67 (q, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.12 (q, 1H), 1.22-2.03 (m, 8H).

Step3: (S)-2-(5a,6,7,8,9,9a-Hexahydro-dibenzofuran-3-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

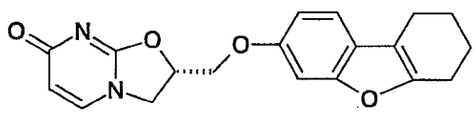
The title compound was prepared from 5a,6,7,8,9,9a-hexahydro-dibenzofuran-3-ol and R-epichlorohydrin employing the procedures set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -37.80 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{20}N_2O_4$ (340.14), LCMS (ESI): 341.15 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.24 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.36 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.68 (q, 1H), 4.18-4.40 (m, 4H), 3.14 (q, 1H), 1.34-1.95 (m, 8H).

Example 92

(S)-2-(6,7,8,9-Tetrahydro-dibenzofuran-3-yl-oxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step1: 6,7,8,9-Tetrahydro-dibenzofuran-3-ol

The title compound was prepared from 7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-dibenzofuran (prepared in Example 91, Step 1) employing the procedure as set forth in step 2 of Example 91.

$C_{12}H_{12}O_2$ (188.08), LCMS (CI): 189.08 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.23 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.87 (m, 4H).

Step 2: 2-(6,7,8,9-Tetrahydro-dibenzofuran-3-yl-oxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

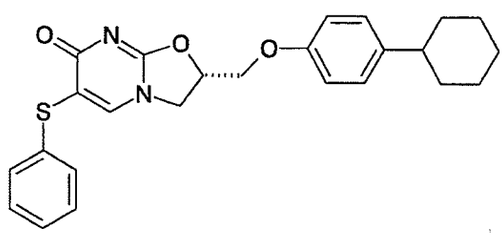
The title compound was prepared from 6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-3-ol and R-epichlorohydrin employing the procedures set forth in Steps 1 through 3 of Example 1. $[\alpha]_D^{25}$ -45.40 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{18}N_2O_4$ (338.12), LCMS (ESI): 339.10 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.22-7.29 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.25-4.42 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.58 (m, 2H) 1.77-1.97 (m, 4H).

Example 93

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-phenylsulfanyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



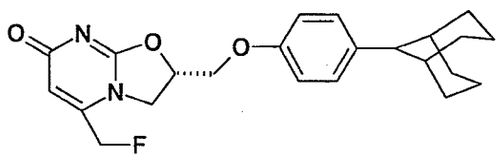
To a solution of (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-yl-amine (0.92 g, 3.34 mmol) (prepared in accordance with the procedures set forth in Steps 1 and 2 of Example 1 and starting from R-epichlorohydrin and 4-cyclohexylphenol) in toluene (warm, 50 mL) was added 3-oxo-2-phenylsulfanyl-propionic acid ethyl ester (0.92 g, 6.68 mmol), prepared in accordance with the procedures of Lissavetzky, et. al., *Heterocycles*, Vol. 43, No. 4, 1996 pp 775-780. The reaction mixture was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated and loaded onto silica gel column and eluted with 1-2 % 2-propanol/CH_2Cl_2 to give 0.36 g of the title compound. $[\alpha]_D^{25}$ +80.40 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{25}H_{26}N_2O_3S$ (434.16), LCMS (ESI): 435.17 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.51 (d, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (d, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.16-4.32 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 5H) 1.16-1.50 (m, 5H).

Example 94

(S)-2-(4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-fluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



To a solution of (S)-5-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-yl-amine (1.1 g, 3.5 mmol) (prepared from 4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenol and R-epichlorohydrin employing the procedures in Steps 1 through 2 of Example 1) in t-butanol (13 mL) was added 0.82 g (0.63 mmol) of 4-fluoro-but-2-ynoic acid ethyl ester (prepared in

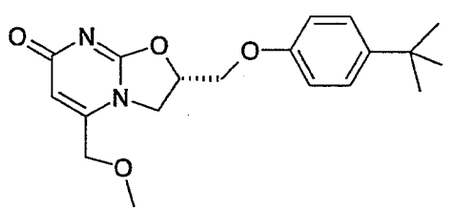
accordance with the procedures as described in Poulter, *J Org Chem* 1981, 46, 1532). The reaction mixture was refluxed for 6 hours after which it was concentrated and loaded on silica gel column and eluted with 1-6 % EtOH/CH_2Cl_2 to afford 0.31g of the title compound. $[\alpha]_D^{25}$ -26.00 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{23}H_{27}FN_2O_3$ (398.20), LCMS (ESI): 399.21(MH^+).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.07 (d, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.20 (d, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.31(AB-m, 2H), 2.73 (br. s, 1H), 2.38 (br. s, 2H), 1.34-2.03 (m, 12H).

Example 95

(S)-2-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-5-methoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



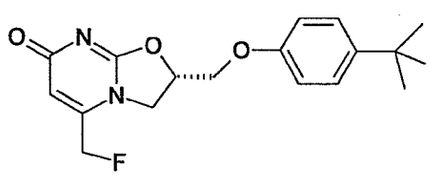
To a solution of (S)-5-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-yl-amine (2.3 g, 9.26 mmol) (prepared according to the procedures employed in Step 1 through 2 of Example 1) in ethanol (35 mL) was added 1.7 g (12.04 mmol) of 4-methoxy-but-2-ynoic acid ethyl ester (prepared in accordance with the procedures as described in Larock, *J Org Chem* 2002, 67, 9318). This mixture was stirred at reflux for 6 hours and cooled. The reaction mixture was concentrated and loaded onto a silica gel column. Chromatography with 1-10 % EtOH/CH_2Cl_2 provided 2.22 g of the title compound. $[\alpha]_D^{25}$ -18.00 (c 0.5, $CHCl_3$)

$C_{19}H_{24}N_2O_4$ (344.17), LCMS (ESI): 345.18 (MH^+).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.31 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.19-4.49 (m, 6H), 3.39 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

Example 96

(S)-2-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-5-fluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



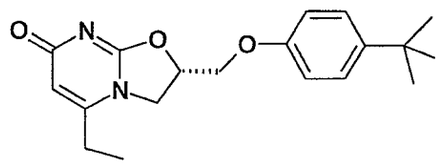
The title compound was prepared from (S)-5-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-yl-amine and 4-fluoro-but-2-ynoic acid ethyl ester (prepared in accordance with the procedures as described in Poulter, *J Org Chem* 1981, 46, 1532) according to the procedures employed for the preparation of the compound in Example 98.

$C_{18}H_{21}FN_2O_3$ (332.15), LCMS (ESI): 333.17 (MH^+). $[\alpha]_D^{25}$ -34.80 (c 0.5, $CHCl_3$).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.32 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.04 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.20(d, 2H), 4.20-4.49 (m, 4H), 1.29 (s, 9H).

Example 97

(S)-2-(4-tert-Butyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



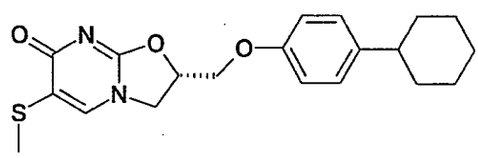
The title compound was prepared from (S)-5-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-yl-amine and ethyl 2-pentynoate according to the procedures employed for the preparation of the compound in Example 95. $[\alpha]_D^{25}$ -29.20 (c 0.5, $CHCl_3$)

$C_{19}H_{24}N_2O_3$ (328.17), LCMS (ESI): 329.19 (MH^+).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.31 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 4H), 2.49(q, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.27 (t, 3H).

Example 98

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methylsulfanyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



To a solution of (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.91 g, 3.34 mmol) (prepared in accordance with the procedures set forth in Steps 1 and 2 of Example 1 and starting from R-epichlorohydrin and 4-cyclohexylphenol) in toluene (50 mL) was added 3-hydroxy-2-methylsulfanyl-acrylic acid ethyl ester (1.08 g, 6.68 mmol) prepared in accordance with the procedures in Step 1 of Example 87 The reaction mixture was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated and loaded onto a silica gel column

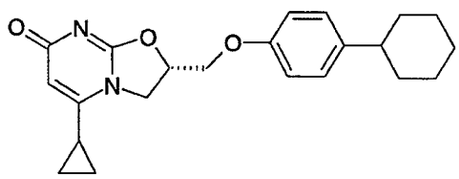
and eluted with 0-5 % 2-propanol/CH_2Cl_2 to afford 0.44 g of the title compound. $[\alpha]_D^{25}$ +18.24 (c 0.537, $CHCl_3$)

$C_{20}H_{24}N_2O_3S$ (372.15), LCMS (ESI): 373.17 (MH^+).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.13 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 5.27 (m, 1H), 4.21-4.44 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.20-1.92 (m, 10H).

Example 99

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-cyclopropyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



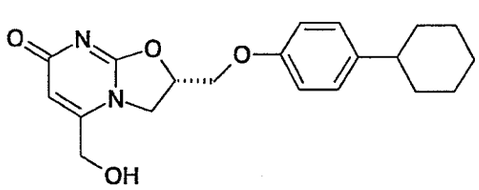
To a solution of (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.5 g, 1.82 mmol), (see Example 28), in ethanol (5 mL) was added cyclopropyl-propynoic acid ethyl ester (0.377 g, 2.73 mmol) (prepared from ethynyl-cyclopropane and ethyl chloroformate in accordance with the procedures of G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, 5697-5708). The reaction mixture was heated in a microwave oven at 170°C for 30 min. The solvent was removed under vacuum, and the residue purified by flash column chromatography (silica gel, 2% 7N NH_3 in MeOH/CH_2Cl_2) to afford 0.635 g of (S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-cyclopropyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one as a white solid. $[\alpha]_D^{25}$ -13.40 (c 0.5, $CHCl_3$)

$C_{22}H_{26}N_2O_3$ (366.20), LCMS (ESI): 367.17(M^++H).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.17 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.32 (br., s, 1H), 4.52(t, 1H), 4.37-4.18 (m, 3H), 2.44 (m, 1H)1.89-1.64 (m, 6 H), 1.46-1.11 (m, 5H), 0.96 (dd, 2H), 0.86-0.72 (m, 2H).

Example 100

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-hydroxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



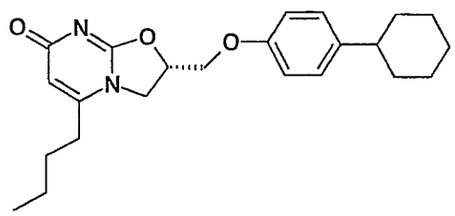
The title compound was prepared from (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and 4-hydroxy-but-2-ynoic acid ethyl ester (G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, 5697-5708) employing the procedure described in Example 99. $[\alpha]_D^{25}$ +5.80 (c 0.5, DMSO)

$C_{20}H_{24}N_2O_4$ (356.17), LCMS (ESI): 357.16 (M^++H)

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.14 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.68 (t, 1H), 5.32 (br., s, 1H), 4.46-4.09 (m, 6H), 2.43 (br, s, 1H) 1.85-1.66 (m, 5H), 1.42-1.11 (m, 5H)

Example 101

(S)-5-n-Butyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



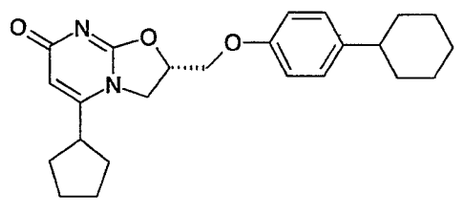
The title compound was prepared from (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and hept-2-ynoic acid ethyl ester employing the procedure described in Example 99. $[\alpha]_D^{25}$ +8.40 (c 0.5, DMSO)

$C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382.23), LCMS (ESI): 383.22 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.21 (br., s, 1H), 4.30 (m, 4H), 2.44 (m, 3H), 1.93-1.17 (m, 14 H), 0.96 (t, 3H).

Example 102

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-cyclopentyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: Cyclopentyl-propynoic acid ethyl ester

The title compound was prepared from ethynyl-cyclopentane and ethyl chloroformate in accordance with the procedures of G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, 5697-5708.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166.10), LCMS (CI): 167.11 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.21 (q, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.03-1.49 (m, 8H), 1.30 (t, 3H).

Step 2: (S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-cyclopentyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one

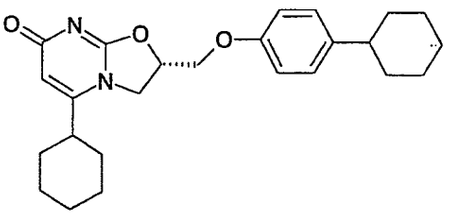
The title compound was prepared from (S)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and cyclopentyl-propynoic acid ethyl ester employing the procedure described in Example 99. $[\alpha]_D^{25}$ -16.14 (c 0.551, $CHCl_3$)

$C_{24}H_{30}N_2O_3$ (394.23), LCMS (ESI): 395.24 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.14 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.29 (br., s, 1H), 4.45(t, 1H), 4.36-4.12 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.04-1.11 (series of m, 18 H).

Example 103

(S)-5-Cyclohexyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



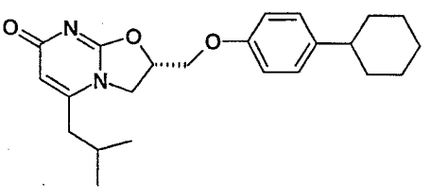
The title compound was prepared from (S)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and cyclohexyl-propynoic acid ethyl ester (see Example 103) employing the procedure described in Example 100. $[\alpha]_D^{25}$ +17.80 (c 0.5, DMSO)

$C_{25}H_{32}N_2O_3$ (408.24), LCMS (ESI):409.25 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.14 (2H, d), 6.84 (2H, d), 5.61 (1H, s), 5.29 (1H, br., s), 4.45(t, 1H), 4.34-4.14 (m, 3H), 2.40 (2H, m), 1.95 – 1.61 (10H, m), 1.46 – 1.12 (10H, m).

Example 104

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-isobutyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 5-Methyl-hex-2-ynoic acid ethyl ester

The title compound was prepared from 4-methyl-pent-1-yne and ethyl chloroformate in accordance with the procedures of G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_9H_{14}O_2$ (154.10), LCMS (CI): 155.11 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.22 (q, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 1.02 (d, 6H).

Step 2: (S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-isobutyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

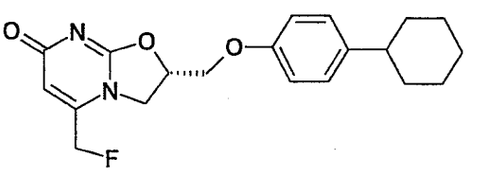
The title compound was prepared from (S)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and 5-methyl-hex-2-ynoic acid ethyl ester (prepared from 4-methyl-pent-1-yne and ethyl chloroformate in accordance with the procedures of G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, 5697-5708) employing the procedure described in Example 99. $[\alpha]_D^{25}$ -13.93 (c 0.546, $CHCl_3$)

$C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382.23), LCMS (ESI): 383.24(M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.14 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.27 (br., s, 1H), 4.41(t, 1H), 4.35-4.09 (m, 3H), 2.43(m, 1H), 2.35(d, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 5H), 1.44-1.12 (m, 5H), 0.95 (d, 6 H).

Example 105

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-fluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



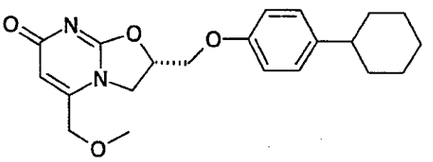
To a solution of (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.464 g, 1.69 mmol), (see Example 28) in ethanol (25 mL) was added 4-fluoro-but-2-ynoic acid ethyl ester (0.22 g, 1.69 mmol) (see Poulter, *J Org Chem* 1981, 46, 1532). The reaction mixture was heated at reflux for 14 hrs and then gradually cooled to room temperature. The solvent was removed under vacuum, and the residue purified by flash column chromatography (silica gel, 0–2% 7N NH_3 in MeOH /CH_2Cl_2) to afford 0.358g of (S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-fluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]-pyrimidin-7-one. $[\alpha]_D^{25}$ -28.20 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{23}FN_2O_3$ (358.17), LCMS (ESI): 359.17(M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.13 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.97 (d, 1H), 5.40 (d, 2H), 5.32 (br., s, 1H), 4.45(t, 1H), 4.36-4.12 (m, 3H), 2.43(m, 1H), 1.85-1.63 (m, 5H), 1.43-1.09 (m, 5H).

Example 106

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



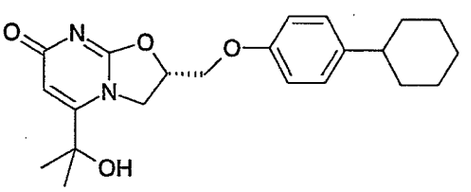
The title compound was prepared from (S)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and 4-methoxy-but-2-ynoic acid ethyl ester (Larock, *J Org Chem* 2002, 67, 9318) employing the procedure described in Example 105. $[\alpha]_D^{25}$ -17.80 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370.19), LCMS (ESI): 371.19(M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.13 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.31 (br., s, 1H), 4.47-4.08 (m, 6H), 3.32 (s, 3H), 2.43(m, 1H), 1.86-1.60 (m, 5H), 1.44-1.11 (m, 5H).

Example 107

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4,4-Dimethyl-5-trimethylsilanyloxy-pent-2-ynoic acid ethyl ester

The title compound was prepared from (2,2-dimethyl-but-3-ynyloxy)-trimethyl-silane and ethyl chloroformate in accordance with the procedures of G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_{11}H_{20}O_3Si$ (228.12), LCMS (ESI): 229.14 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.24 (q, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.32 (t, 3H), 0.22 (s, 9H).

Step 2: 4-Hydroxy-4-methyl-pent-2-ynoic acid ethyl ester

To a solution of 4-methyl-4-trimethylsilanyloxy-pent-2-ynoic acid ethyl ester (5.4 g, 23.7 mmol) in ethyl ether (50 mL) was added tetrabutylammonium fluoride (TBAF) (7.42 g, 28.4mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours, quenched with H_2O, and extracted with ethyl ether. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4)

and concentrated to afford 3.51g of 4-hydroxy-4-methyl-pent-2-ynoic acid ethyl ester as yellow oil.

$C_8H_{12}O_3$ (156.08), LCMS (ESI): 157.09 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.25 (q, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.32 (t, 3H).

Step 3: (S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

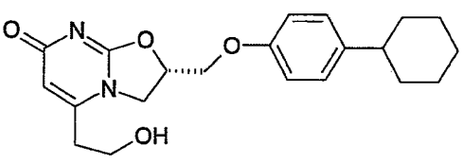
The title compound was prepared from (S)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and 4-hydroxy-4-methyl-pent-2-ynoic acid ethyl ester employing the procedure described in Example 105.

$C_{22}H_{28}N_2O_4$ (384.21), LCMS (ESI): 385.20(M^++H)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.13 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.25 (br., s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.45-4.22 (m, 3H), 2.43(m, 1H), 1.84-1.62 (m, 5H), 1.46 (d, 6H), 1.40-1.15 (m, 5H)

Example 108

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(2-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 5-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pent-2-ynoic acid ethyl ester

The title compound was prepared from 2-but-3-ynyloxy-tetrahydro-pyran and ethyl chloroformate in accordance with the procedures of G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_{12}H_{18}O_4$ (226.12), LCMS (ESI): 227.14 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.65 (t, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.62 (m,1H), 3.35 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 1.91-1.46 (m, 6H), 1.31 (t,3H).

Step 2: 5-Hydroxy-pent-2-ynoic acid ethyl ester

The title compound was prepared from 5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pent-2-ynoic acid ethyl ester employing p-toluenesulfonic acid in ethanol.

$C_7H_{10}O_3$ (142.06), LCMS (ESI): 143.01(M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.24 (q, 2H), 3.81 (q, 2H), 2.61 (t, 2H), 2,23 (br., s, 1H), 1.31 (t,3H).

Step 3: (S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(2-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

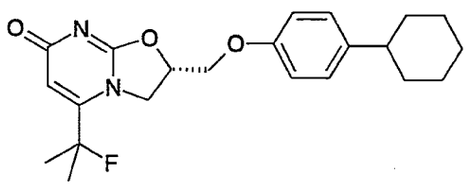
The title compound was prepared from (S)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and 5-hydroxy-pent-2-ynoic acid ethyl ester employing the procedure described in Example 105. $[\alpha]_D^{25}$ +6.40 (c 0.5, DMSO).

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370.19), LCMS (ESI): 371.18 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.13 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.27 (br., s, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.35-4.13 (m, 3H), 3.68 (q, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.43(m, 1H), 1.83-1.64 (m, 5H), 1.44-1.10 (m, 5H).

Example 109

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(1-fluoro-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-Fluoro-4-methyl-pent-2-ynoic acid ethyl ester

The title compound was prepared from 4-hydroxy-4-methyl-pent-2-ynoic acid ethyl ester (see Example 107) employing the procedure of Poulter (*J Org Chem* 1981, 46, 1532).

$C_8H_{11}FO_2$ (158.08), LCMS (ESI): 159.09 (M^++H)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.46 (q, 2H), 1.69 (d, 6H), 1.32 (t, 3H)

Step 2: (S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(1-fluoro-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

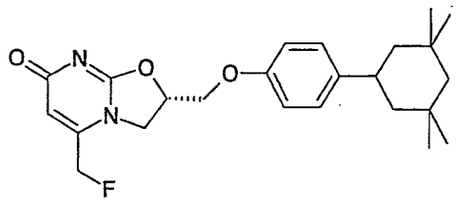
The title compound was prepared from (S)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and 4-fluoro-4-methyl-pent-2-ynoic acid ethyl ester employing the procedure described in Example 105. $[\alpha]_D^{25}$ -21.61 (c 0.56, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{27}FN_2O_3$ (386.20), LCMS (ESI): 387.20 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.13 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.28 (br., s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.29 (m, 3H), 2.43(m, 1H), 1.83-1.69 (m, 5H), 1.67 (d, 6H), 1.44-1.10 (m, 5H).

Example 110

(S)-5-Fluoromethyl-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-(3,3,5,5-Tetramethyl-cyclohexyl)-phenol

The title compound was prepared from 4-methoxy-benzeneboronic acid and trifluoro-methanesulfonic acid 3,3,5,5-tetramethyl-cyclohex-1-enyl ester in accordance with the procedure described in Step 1, Example 86.

Step 2: (S)-5-Fluoromethyl-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

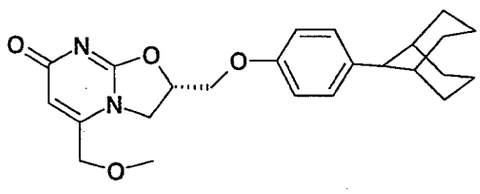
The title compound was prepared from 5-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (prepared from 4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenol and (R)- epichlorohydrin according to the procedures employed in Step 1 through 2 of Example 1) and 4-fluoro-but-2-ynoic acid ethyl ester (see Example 105) according to the procedures described in Example 95. $[\alpha]_D^{25}$ -21.40 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{24}H_{31}FN_2O_3$ (414.23), LCMS (ESI): 415.25 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.20 (d, 2H), 4.51-4.20 (m, 4H), 2.83(m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.35-1.11 (m, 4H), 1.08 (s, 6H), 0.92 (s, 6H).

Example 111

(S)-2-(4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-methoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



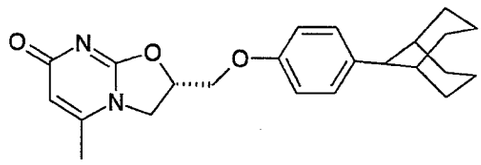
The title compound was prepared from (*S*)-5-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (see Example 20) and 4-methoxy-but-2-ynoic acid ethyl ester (see Example 106) employing the procedure described in Example 95. $[\alpha]_D^{25}$ -14.55 (c 0.495, $CHCl_3$).

$C_{24}H_{30}N_2O_4$ (410.22), LCMS (ESI): 411.21 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.52-4.19 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 2.73(br., s, 1H), 2.37 (br., s, 2H), 2.09-1.33 (m, 12H).

Example 112

(S)-2-(4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



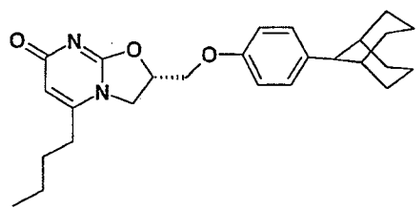
The title compound was prepared from (*S*)-5-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (see Example 20) and but-2-ynoic acid ethyl ester employing the procedure described in Example 95. $[\alpha]_D^{25}$ -33.80 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{23}H_{28}N_2O_3$ (380.21), LCMS (ESI): 381.22 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.42-4.21 (m, 4H), 2.73(br., s, 1H), 2.39 (br., s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08-1.36 (m, 12H).

Example 113

(S)-2-(4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-butyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



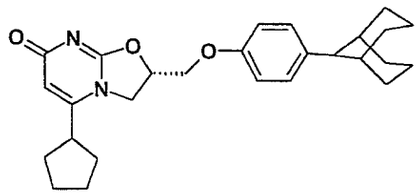
The title compound was prepared from (*S*)-5-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (see Example 20) and hept-2-ynoic acid ethyl ester employing the procedure described in Example 95. $[\alpha]_D^{25}$ -14.60 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{26}H_{34}N_2O_3$ (422.27), LCMS (ESI): 423.22 (M^++H)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.38-4.16 (m, 3H), 2.71(br., s, 1H), 2.39 (m, 4H), 2.08-1.30 (m, 16H), 0.95 (t, 3H)

Example 114

(S)-2-(4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-cyclopentyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7one



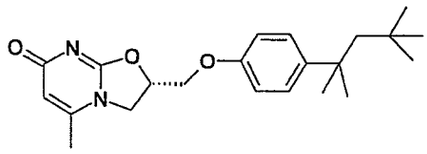
The title compound was prepared from (*S*)-5-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (see Example 20) and cyclopentyl-propynoic acid ethyl ester (see Example 102) employing the procedure described in Example 95. $[\alpha]_D^{25}$ -4.80 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{27}H_{34}N_2O_3$ (434.26), LCMS (ESI): 435.27 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.45-4.20 (m, 4H), 2.78(t, 1H), 2.77(br., s, 1H), 2.39 (br., s, 2H), 2.14-1.32 (series of m, 20H).

Example 115

(S)-5-Methyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



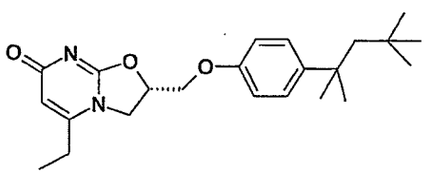
The title compound was prepared from (S)-5-(4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (see Example 27) and but-2-ynoic acid ethyl ester employing the procedure described in Example 95. $[\alpha]_D^{25}$ -36.20 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{30}N_2O_3$ (370.23), LCMS (ESI): 371.20 (M^++H)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 4H), 2.24(s, 3H), 1.72(s, 2H), 1.33 (s, 6H), 0.71 (s, 9H)

Example 116

(S)-5-Ethyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



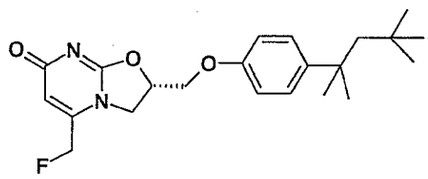
The title compound was prepared from (S)-5-(4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (see Example 27) and pent-2-ynoic acid ethyl ester employing the procedure described in Example 95. $[\alpha]_D^{25}$ -21.00 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{23}H_{32}N_2O_3$ (384.24), LCMS (ESI): 385.25 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 4H), 2.50(q, 2H), 1.70(s, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.28 (t, 3H), 0.70 (s, 9H).

Example 117

(S)-5-Fluoromethyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



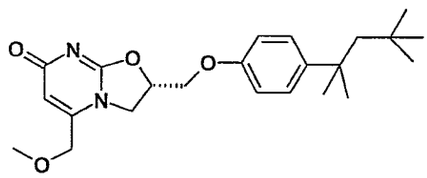
The title compound was prepared from (S)-5-(4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (see Example 27) and 4-fluoro-but-2-ynoic acid ethyl ester (see Example 105) employing the procedure described in Example 95. $[\alpha]_D^{25}$ -28.00 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{29}FN_2O_3$ (388.22), LCMS (ESI): 389.23 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.07 (d, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.21 (d, 2H), 4.51-4.20 (m, 4H), 1.70(s, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.70 (s, 9H).

Example 118

(S)-5-Methoxymethyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



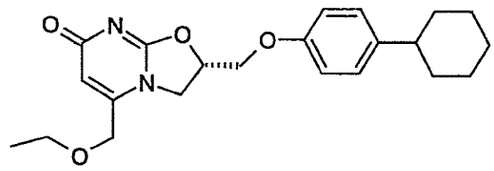
The title compound was prepared from (S)-5-(4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (see Example 27) and 4-methoxy-but-2-ynoic acid ethyl ester (see Example 106) employing the procedure described in Example 95. $[\alpha]_D^{25}$ -14.80 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{23}H_{32}N_2O_4$ (400.24), LCMS (ESI): 401.23 (M^++H)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.49-4.22 (series of m, 6H), 3.40 (s, 3H), 1.70 (s, 2H), 1.34 (s, 6H), 0.72 (s, 9H)

Example 119

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-Ethoxy-but-2-yn-yloxy)-tetrahydro-pyran

An oven dried 500 ml RBF was charged with NaH (60% in mineral oil) (1.41 g, 35.3 mmol) and suspended in DMF (100 mL). The mixture was cooled to 0°C and 4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-but-2-yn-1-ol (prepared in accordance with the procedures of Tamaru et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.,* 1995, 1689-1705) (6.0g, 35.3 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for one hour. To the mixture was added iodoethane (20.8 g, 133 mmol). The reaction mixture was stirred for 3.5 hours at room temperature before being quenched with ice/H_2O and extracted with MeOAc. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. Silica gel chromatography (1-20% MeOAc/hexane) provided 4.71 g of 2-(4-ethoxy-but-2-ynyloxy)-tetrahydro-pyran as a clear oil.

$C_{11}H_{18}O_3$ (198.13), LCMS (ESI): 199.12(M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.81 (t, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.56 (m, 3H), 1.90-1.47 (m, 6H), 1.23 (t, 3H).

Step 2: 4-Ethoxy-but-2-yn-1-ol

To a solution of 2-(4-ethoxy-but-2-ynyloxy)-tetrahydro-pyran (0.5 g, 2.52 mmol) in methanol (10 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (*p*-TSOH) (0.086 g, 0.454 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours. The reaction mixture was poured into aqueous sodium carbonate and extracted with methyl acetate. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4) and concentrated. Silica gel chromatography (1-10% MeOAc/hexane) provided 0.2 g of 4-ethoxy-but-2-yn-1-ol as a clear oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.32 (q, 2H), 4.18 (br., s, 2H), 3.58 (q, 2H), 2.25 (t, 1H), 1.24 (t, 3H).

Step 3: 4-Ethoxy-but-2-ynoic acid methyl ester

To a stirred solution of 4-ethoxy-but-2-yn-1-ol (1 g, 8.76 mmol) in acetone (26 mL) at 0°C was added dropwise Jones reagent. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with water and extracted with methyl acetate. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), and concentrated. The resulting 4-ethoxy-but-2-ynoic acid was methylated ($TMSCHN_2$ (2 M), MeOH/toluene, room temperature, 3 hours) to afford 0.66 g of the title compound as a clear oil.

$C_7H_{10}O_3$ (142.06), LCMS (ESI): 143.07 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.27 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 1.24 (t, 3H).

Step 4: (S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

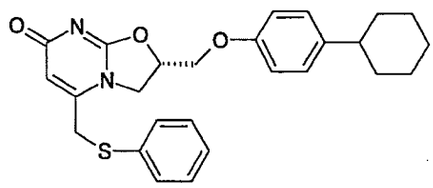
The title compound was prepared from (S)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and 4-ethoxy-but-2-ynoic acid methyl ester employing the procedure described in Example 94. $[\alpha]_D^{25}$ -9.80 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{28}N_2O_4$ (384.21), LCMS (ESI): 385.17 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.22 (m, 1H) 4.48-4.17 (series of m, 6H), 3.56 (q, 2H), 2.44 (br., s, 1H), 1.93-1.69 (m, 5H), 1.51-1.31 (m, 5H), 1.22 (t, 3H).

Example 120

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-phenylsulfanylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-Phenylsulfanyl-but-2-ynoic acid ethyl ester

The title compound was prepared from prop-2-ynylsulfanyl-benzene and ethyl chloroformate in accordance with the procedures of G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_{12}H_{12}O_2S$ (220.06), LCMS (ESI): 221.06 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 4.21 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.30 (t, 3H).

Step 2: (S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-phenylsulfanylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

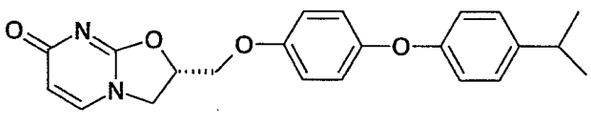
The title compound was prepared from (S)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine and 4-phenylsulfanyl-but-2-ynoic acid ethyl ester employing the procedure described in Example 94. $[\alpha]_D^{25}$ -19.40 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{26}H_{28}N_2O_3S$ (448.18), LCMS (ESI): 449.19 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (m, 5H), 7.12 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.27 (AB-m, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.46 (br., s, 1H), 1.93-1.65 (m, 5H), 1.50-1.13 (m, 5H).

Example 121

(S)-2-[4-(4-Isopropyl-phenoxy)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



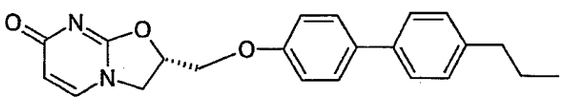
The title compound was prepared from 4-(4-isopropyl-phenoxy)-phenol (prepared in accordance with the procedures of Yeager, et. al., *Synthesis* 1991, 63-68) and R-epichlorohydrin employing the procedures described in Steps 1 through 3 of Example 1.

$C_{22}H_{22}N_2O_4$ (378.16), LCMS (ESI): 379.17 (M^++H)

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6), δ 7.76 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.98 (s, 4H), 6.86 (d, 2H), 5.83 (d, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.47-4.26 (m, 3H), 4.11 (m, 1H), 2.87 (quin, 1H), 1,18 (d, 6H)

Example 122

(S)-2-(4'-Propyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



A mixture of (S)-2-(4-bromo-phenoxymethyl)-[3,2-a]pyrimidin-7-one (Example 26)(0.1 g, 0.31 mmol), 4-propylphenylboronic acid (0.1 g, 0.62 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.15 g, 0.62 mmol) and potassium carbonate (0.086 g, 0.62 mmol) in 25 ml of anhydrous tetrahydrofuran was heated under reflux for 18 hours. The mixture was filtered through celite and the filtrate was evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 9:1 methylene chloride:methanol and then 6:1 methylene chloride:methanol. The evaporated product fractions were combined and

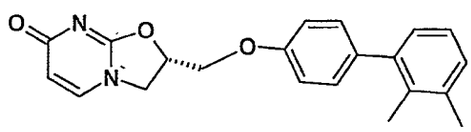
evaporated to provide the title compound as a solid (0.013 g, 12%). $[\alpha]_D^{25}$ +2.40 (c 0.5, DMSO).

$C_{22}H_{22}N_2O_3$ (362.41), LCMS (ESI): 363.17 (M^+H).

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) d 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 3H), 4.12-4.15 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 1.57 (q, 2H), 0.88 (t, 3H).

Example 123

(S)-2-(2',3'-Dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



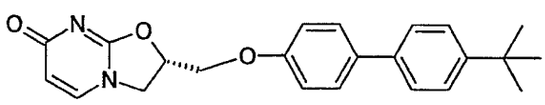
A mixture of (S)-2-(4-bromo-phenoxymethyl)-[3,2-a]pyrimidin-7-one (0.4 g, 1.23 mmol), 2,3-dimethylphenylboronic acid (0.73 g, 4.9 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (0.3 mmol) and sodium carbonate (4.9 mmol) in 30 ml of anhydrous ethylene glycol dimethyl ether was heated under reflux for 6 hours. The mixture was diluted with 10 ml of methanol and the mixture was filtered through celite. The filtrate was evaporated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using 100% methylene chloride and then 9:1 methylene chloride:methanol. The evaporated product residue was triturated with heptane and the insoluble material was collected to provide the title compound as a solid (0.07 g, 17%). $[\alpha]_D^{25}$ -46.48 (c 0.549, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348.40), LCMS (ESI): 349.13 (M^+H).

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ7.78 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 5.83 (d, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.36-4.42 (m, 3H), 4.13-4-17 (m, 1H), 3.32 (s, 6H).

Example 124

(S)-2-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



A mixture of (S)-2-(4-bromo-phenoxymethyl)-[3,2-a]pyrimidin-7-one(0.2 g, 0.62 mmol), 4-tert-butylphenylboronic acid (0.44 g, 2.5 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (0.18 g, 0.16 mmol) and sodium carbonate (0.26 g, 2.5 mmol) in 30 ml of anhydrous ethylene glycol dimethyl ether was heated under reflux for 3 hours. The mixture was cooled and a combination of 4-tert-butylphenylboronic acid (0.22 g, 1.25 mmol),

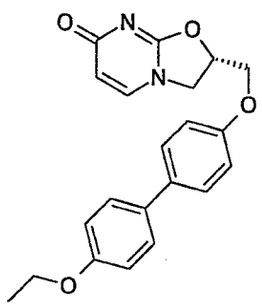
tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.090 mg (0.08 mmol) and sodium carbonate (0.13 g, 1.25 mmol) was added in one portion. The mixture was again heated for an additional 2 hours. The mixture was diluted with 10 ml of methanol and was filtered through celite. The filtrate was evaporated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using 100% ethyl acetate and then 9:1 methylene chloride:methanol. The product residue was further purified by reverse phase HPLC using 10-100% (acetonitrile:0.1% trifluoroacetic acid) over 20 minutes to give the lyophilized title compound (0.03 g, 13%). $[\alpha]_D^{25}$ -5.40 (c 0.5, DMSO).

$C_{23}H_{24}N_2O_3$ (376.45), LCMS (ESI): 377.17 (M^+H).

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ 7.78 (d, 1H), 7.52-7.57 (m, 4H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 5.83 (d, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 3H), 4.12-4.15 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).

Example 125

(S)-2-(4'-Ethoxy-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



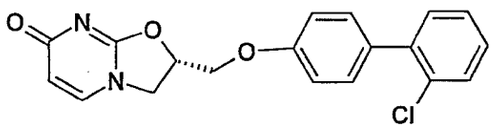
A mixture of (S)-2-(4-bromo-phenoxymethyl)-[3,2-a]pyrimidin-7-one (0.4 g, 1.23 mmol), 4-ethoxyphenylboronic acid (0.82 g, 4.95 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (0.34 g, 0.3 mmol) and sodium carbonate (0.52 g, 4.95 mmol) in 30 ml of anhydrous ethylene glycol dimethyl ether was heated under reflux for 3 hours. The mixture was cooled and a combination of 4-ethoxyphenylboronic acid (0.2 g, 1.1 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.085 g, 0.7 mmol) and sodium carbonate (0.12 g, 1.1 mmol) was added in one portion. The mixture was heated for an additional 1 hour. The mixture was diluted with 20 ml of methanol and was filtered through celite. The evaporated residue was purified by flash chromatography on silica gel using 100% methylene chloride then 95:5 methylene chloride:methanol and finally 9:1 methylene chloride:methanol. The evaporated product residue was dissolved in the minimum amount of hot methanol and was filtered. The filtrate was diluted with ether to precipitate the title compound (0.06 g, 13%).

$C_{21}H_{20}N_2O_4$ (364.40), LCMS (ESI): 365.17 (M^+H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ 7.76 (d, 1H), 7.52-7.57 (m, 4H), 6.96-7.02 (m, 4H), 5.81 (d, 1H), 5.34-5.39 (m, 1H), 4.34-4.44 (m, 3H), 4.02-4.15 (m, 3H), 1.32 (t, 3H).

Example 126

(S)-2-(2'-Chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



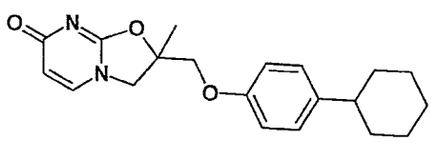
A mixture of (S)-2-(4-bromo-phenoxymethyl)-[3,2-a]pyrimidin-7-one (0.4 g, 1.23 mmol), 2-chlorophenylboronic acid (0.77 g, 4.95 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)-palladium (0) (0.34 g, 0.3 mmol) and sodium carbonate (0.52 g, 4.95 mmol) in 25 ml of anhydrous ethylene glycol dimethyl ether was heated under reflux for 5 hours. The mixture was filtered through celite after dilution with 10 ml of methanol. The filtrate was evaporated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using 100% methylene chloride then 95:5 methylene chloride:methanol and finally 9:1 methylene chloride:methanol. The product fractions were combined and evaporated. The residue was treated with ethyl acetate and the solid which formed was collected to give the title compound (0.15 g, 35%).

$C_{19}H_{15}ClN_2O_3$ (354.79), LCMS (ESI): 355.12 (M^+H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.79 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.06 (d, 2H), 5.84 (d, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.38-4.42 (m, 3H), 4.11-4.17 (m, 1H).

Example 127

2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2-methyl-oxirane

A solution of 2-choromethyl-2-methyl-oxirane (5.32 g, 50 mmol), in 50 ml of acetonitrile, was added to a refluxing mixture of 4-cyclohexylphenol (4.41 g, 25 mmol) and cesium carbonate (9.77 g, 30 mmol) in 50 ml of acetonitrile. The mixture was heated at reflux for 4 hours, cooled to room temperature, and concentrated in vacuo. The residue was partitioned between ethyl acetate and water, the layers were separated and the organic phase was extracted with brine. The organic phase was dried over 4 A molecular sieves, filtered,

and concentrated in vacuo to yield 6.15 g of a colorless oil which slowly solidified to provide the title compound as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.13 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.95 (dd, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.38-2.5 (m, 1H), 1.65-1.92 (m, 5H), 1.45 (s, 3H)1.15-1.55 (m, 5H).

Step 2: 5-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methyl-oxazolidin-2-ylideneamine

Methanol (250 ml) and sodium hydrogen cyanamide (1.92 g, 30 mmol) were added to a flask containing 2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2-methyl-oxirane (6.15 g, 25 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in methylene chloride and washed with water, then saturated potassium carbonate. The methylene chloride layer was dried over 4 A molecular sieves, filtered and concentrated in vacuo to yield 5.46 g of a white solid. The white solid was recrystallized from ether to yield 1.11 g of the title compound as white crystals. A second crop yielded 0.64 g of white crystals.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.13 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.42 (br. s, 2H), 3.92 (dd, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 2.38-2.5 (m, 1H), 1.65-1.92 (m, 5H), 1.50 (s, 3H), 1.15-1.48 (m, 5H).

Step3: 2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

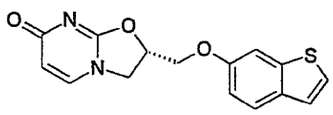
A suspension of 5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methyl-oxazolidin-2-ylideneamine (1.11 g, 3.85 mmol) in 15 ml of t-butanol was heated to 80°C. All of the suspension dissolved. Ethyl propiolate (0.51 ml, 5.0 mmol) was added followed by 5 ml of ethanol. The reaction mixture was heated at reflux for 8 hrs. An off-white precipitate gradually came out of the solution. The reaction was cooled to room temperature and the solid isolated by filtration and washed with ether to provide the title compound as a white solid. Yield 0.75 g.

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340.43), LCMS (ESI): 341.17 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.22 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.05 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 2.35-2.52 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.15-1.45 (m, 5H).

Example 128

(S)-2-(Benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step1: (S)-5-(toluene-4-sulfonic acid methyl)-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)amine

To a vigorously stirred solution of sodium hydrogen cyanamide (2.81 g, 43.8 mmol) in methanol (44 mL) was added dropwise (2S)-glycidyl tosylate (10 g, 43.8 mmol) in methanol. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight after which the reaction mixture was concentrated to remove methanol. Ethyl acetate was added (150 mL) along with 50 ml of water. The contents were transferred to a separatory funnel, the organic layer was removed, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give 5.74 g (48%) of (S)-5-(toluene-4-sulfonic acid methyl)-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)amine. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.83 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

Step 2: (S)-2-Toluene-4-sulfonic acid methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

To a solution of (S)-5-(toluene-4-sulfonic acid methyl)-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)amine (5.69 g, 21.1 mmol) in t-butanol (150 mL) and ethanol (50mL) was added ethyl propiolate (2.14 mL, 21.1 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 2.5 hours. The mixture was cooled to room temperature, concentrated under vacuum and purified by column chromatography on silica gel (200g column, 45 mL/min, 4:1 ethyl acetate:heptanes to 10% methanol in dichloromethane). This afforded 2.15 g (32%) of (S)-2-toluene-4-sulfonic acid methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

$C_{14}H_{14}N_2O_5S$ (322.06), LCMS (ESI): 323.07 (M^++H).

^1H NMR ($(CD_3)_2SO$, 300 MHz) δ 7.80 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 5.79 (d, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 4.43-4.26 (m, 2H), 4.27 (t, 1H), 3.90 (dd, 1H), 2.05 (s, 3H).

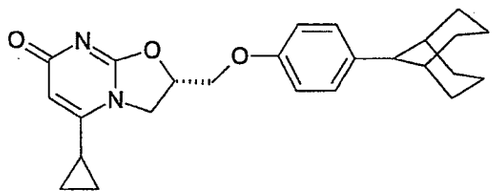
Step 3: To a solution of (S)-2-toluene-4-sulfonic acid methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (100 mg, 0.31 mmol) in dimethylformamide (3 mL) was added benzo[b]thiophen-6-ol (52 mg, 0.34 mmol) followed by cesium carbonate (112 mg, 0.34 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under vacuum and purified by HPLC with a C18 - 10 μm SunFire column using a gradient ranging from 40%CH_3CN/TFA:60%H_2O/TFA and ending with 100%CH_3CN/TFA. This afforded 56 mg (60%) of the title compound. OR $[\alpha]_D = 11.20°$.

$C_{15}H_{12}N_2O_3S$ (300.05), LCMS (ESI): 301.05 (M^++H). $[\alpha]_D^{25}$ -11.20 (c 0.5, DMSO).

^1H NMR ($(CD_3)_2SO$, 300MHz): δ 7.82-7.76 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.01 dd, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 3H), 4.16 (dd, 1H).

Example 129

(S)-2-(4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-cyclopropyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



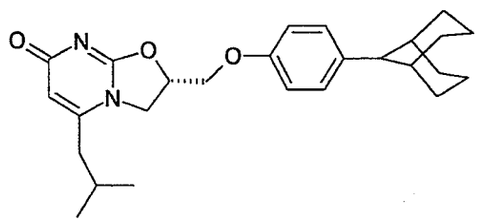
To a solution of (S)-5-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.7 g, 2.23 mmol) (Example 20) in ethanol (40 mL) was added 0.462 g (3.35 mmol) of cyclopropyl-propynoic acid ethyl ester (Example 99). The reaction mixture was stirred at 82°C for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated and purified by chromatography on silica gel, eluting with MeOH/CH_2Cl_2 to afford 0.145 g of the title compound. $[\alpha]_D^{25}$ -10.51 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{25}H_{30}N_2O_3$ (406.23), LCMS (ESI): 407.25(M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.29 (d, 2H), 6.85 (d, 2H) 5.67 (s, 1H), 5.27 (br.s, 1H), 4.53-4.27 (series of m, 4H), 2.74 (s, 1H), 2.38 (br., s, 2H), 1.99-1.34 (m, 13H), 1.07 (d, 2H), 0.85 (d, 2H).

Example 130

(S)-2-(4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-isobutyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 5-Methyl-hex-2-ynoic acid ethyl ester

The title compound was prepared from 4-methyl-pent-1-yne and ethyl chloroformate in accordance with the procedures of G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_9H_{14}O_2$ (154.10), LCMS (CI): 155.11 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.22 (q, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 1.02 (d, 6H).

Step 2: (S)-2-(4-Bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-isobutyl-2,3-dihydro-oxazolo-[3,2-a]pyrimidin-7-one.

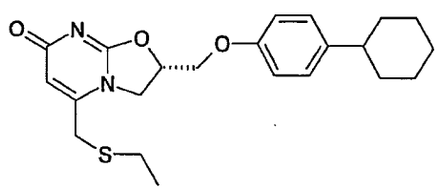
To a solution of (S)-5-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.600g, 1.91 mmol) in ethanol (5 mL) was added 0.294 g (2.86 mmol) of 5-methyl-hex-2-ynoic acid ethyl ester. The reaction mixture was heated in a microwave oven at 160°C for 20 minutes. The reaction mixture was concentrated and purified by chromatography on silica gel eluting with MeOH/CH_2Cl_2 to afford 0.283g of the title compound. $[\alpha]_D^{25}$ -11.17 (c 0.537, $CHCl_3$).

$C_{26}H_{34}N_2O_3$ (422.26), LCMS (ESI): 423.27 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.28 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.22 (br.s, 1H), 4.29 (m, 4H), 2.74 (s, 1H), 2.39 (br. s, 2H), 2.33 (d, 2H), 2.03-1.32 (m, 13H), 1.03 (d, 6H).

Example 131

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethylsulfanylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: 4-Ethylsulfanyl-but-2-ynoic acid ethyl ester

The title compound was prepared from 3-ethylsulfanyl-propyne and ethyl chloroformate in accordance with the procedures of G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_8H_{12}O_2S$ (172.06), LCMS (ESI): 173.04.(M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.26 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.73 (q, 2H), 1.31 (m, 6H).

Step 2: (S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethylsulfanylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

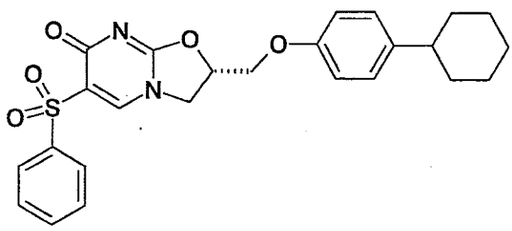
To a solution of (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.5 g, 1.82 mmol) in t-butanol (5 mL) was added 4-ethylsulfanyl-but-2-ynoic acid ethyl ester (0.411 g, 2.39 mmol). The reaction mixture was heated in a microwave oven at 170°C for 20 min. The solvent was removed under vacuum, and the residue purified by flash column chromatography (silica gel, MeOH/CH_2Cl_2) to afford 0.416 g of the title compound.

$C_{22}H_{28}N_2O_3S$ (400.18), LCMS (ESI): 401.17 (M^++H).

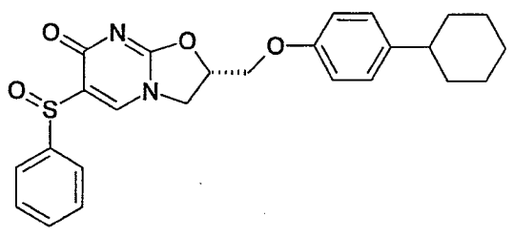
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.25 (br.s, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 4.33-4.20 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.53 (q, 2H), 2.45 (br., s, 1H), 1.89-1.69 (m, 5H), 1.44-1.30 (m, 5H), 1.25 (t, 3H).

Example 132

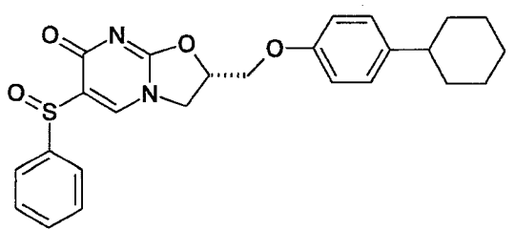
(S)-6-Benzenesulfonyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



(S)-6-Benzenesulfinyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[32-a]pyrimidin-7-one (Diastereomer 1)



(S)-6-Benzenesulfinyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[32-a]pyrimidin-7-one (Diastereomer 2)



To a solution of 2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-phenylsulfanyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (0.313 g, 0.675 mmol) (prepared in accordance with the procedures set forth in Example 93), in HOAc (6 mL) was added sodium perborate tetrahydrate (0.277 g, 1.80 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then neutralized with NaOH (2N) to PH~9. The mixture was extracted with EtOAc three times. The organic phase was washed with brine and dried (Na_2SO_4). Silica gel chromatography (0-6 % 2-propanol/ CH_2Cl_2) provided 0.026 g of (S)-6-benzenesulfonyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-

one, 0.022 g of (S)-6-benzenesulfinyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[32-a]pyrimidin-7-one (Diastereomer 1) and 0.086 g of (S)-6-benzenesulfinyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[32-a]pyrimidin-7-one (diastereomer 2).

(S)-6-Benzenesulfonyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

$C_{25}H_{26}N_2O_5S$ (466.15), LCMS (ESI): 467.17(MH^+).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.46-7.64 (m, 3H), 7.11 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.16-4.58 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 1.67-1.90 (m, 5H) 1.16-1.50 (m, 5H).

(S)-6-Benzenesulfinyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[32-a]pyrimidin-7-one (Diastereomer 1). $[\alpha]_D^{25}$ +28.80 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{25}H_{26}N_2O_4S$ (450.16), LCMS (ESI): 451.17(MH^+).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.90 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.26 (m, 1H), 4.42 (d, 2H), .4.29 (AB-m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.67-1.90 (m, 5H) 1.20-1.53 (m, 5H).

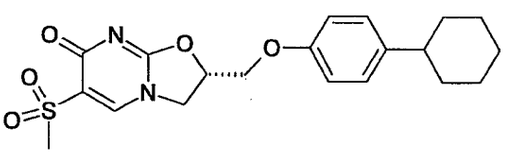
(S)-6-Benzenesulfinyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[32-a]pyrimidin-7-one (Diastereomer 2). $[\alpha]_D^{25}$ -21.60 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{25}H_{26}N_2O_4S$ (450.16), LCMS (ESI): 451.16(MH^+).

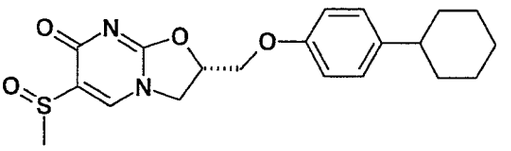
^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.90 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 5.31 (m, 1H), 4.34-4.51 (m, 2H), .4.26 (AB-m, 2H), 2.43 (br.s,, 1H), 1.65-1.96 (m, 5H) 1.13-1.54 (m, 5H).

Example 133

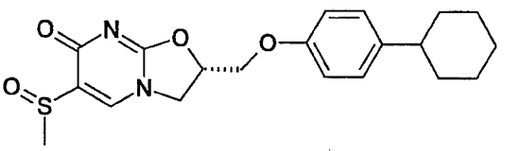
(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfonyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one



(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfinyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (Diastereomer 1)



(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfinyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (Diastereomer 2)



To a solution of 2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methylsulfanyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (0.284 g, 0.763 mmol), prepared in accordance with the procedures set forth in Example 98, in HOAc (6 mL) was added sodium perborate tetrahydrate (0.313 g, 2.04 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then neutralized with NaOH (2N) to PH~9 after which it was extracted with EtOAc three times. The organic phase was washed with brine and dried (Na_2SO_4). Silica gel chromatography (0-8% EtOH/CH_2Cl_2) provided 0.03 g of (S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfonyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one, 0.042 g of (S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfinyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (Diastereomer 1) and 0.011 g of (S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfinyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (Diastereomer 2).

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfonyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one

$C_{20}H_{24}N_2O_5S$ (404.14), LCMS (ESI): 405.14 (MH^+).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 8.22 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.39 (m, 1H), 4.19-4.57 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.17-1.92 (m, 10H).

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfinyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (Diastereomer 1). $[\alpha]_D^{25}$ +81.65 (c 0.485, $CHCl_3$)

$C_{20}H_{24}N_2O_4S$ (388.14), LCMS (ESI): 389.15 (MH^+).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.78 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.36 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.32 (AB-m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.46 (m, 1H) 1.17-1.92 (m, 10H).

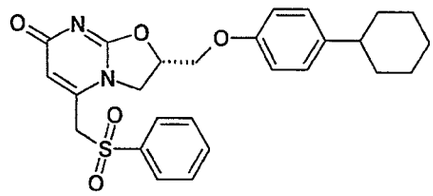
(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfinyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (Diastereomer 2)

$C_{20}H_{24}N_2O_4S$ (388.14), LCMS (ESI): 389.15 (MH^+).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.78 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.32 (AB-m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.46 (m, 1H) 1.17-1.92 (m, 10H).

Example 134

(S)-5-Benzenesulfonylmethyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: (S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-phenylsulfanylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

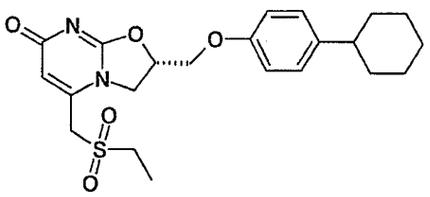
To a solution of (S)-5-benzenesulfonylmethyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (0.5 g, 1.11 mmol), prepared in accordance with the procedures described in Step 1 and 2 of Example 120, in HOAc (20 mL) was added sodium perborate tetrahydrate (0.446 g, 2.90 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 9 hours. The reaction mixture was neutralized with NaOH (2N) to pH~7 and further to pH~10 with Na_2CO_3. The mixture was extracted with EtOAc three times. The organic phase was washed with brine and dried (Na_2SO_4). Silica gel chromatography (2-8% methanol/ CH_2Cl_2) provided 0.425 g of (S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-phenylsulfanylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one. $[\alpha]_D^{25}$ -3.80 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{26}H_{28}N_2O_5S$ (480.17), LCMS (ESI): 481.12 (M^++H).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.25 (AB-m, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.43 (br., s, 1H), 1.94-1.69 (m, 5H), 1.50-1.14 (m, 5H).

Example 135

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethanesulfonylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



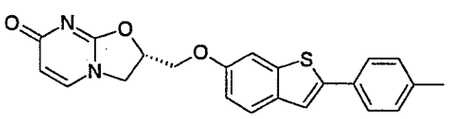
To a solution of 2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethylsulfanylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one (0.3 g, 0.75 mmol) in HOAc (20 mL) was added sodium perborate tetrahydrate (0.3 g, 1.95 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was neutralized with sodium hydroxide (2N) to pH~7 and further to pH~10 with aqueous sodium carbonate. The mixture was extracted with EtOAc three times. The organic phase was washed with brine and dried (Na_2SO_4). Silica gel chromatography ($MeOH/CH_2Cl_2$) provided 0.254 g of the title compound. $[\alpha]_D^{25}$ +5.45 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{28}N_2O_5S$ (432.17), LCMS (ESI): 433.15 (M^++H).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.27 (br.s, 1H), 4.80-4.20 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.17 (q, 2H), 2.47 (br.s, 1H), 2.00-1.67 (m, 5H), 1.65-1.07 (m, 8H).

Example 136

(S)-2-(2-p-Tolyl-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a] pyrimidin-7-one



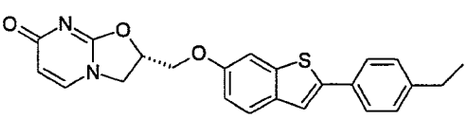
The title compound was prepared from (S)-2-toluene-4-sulfonic acid methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one and 2-p-tolyl-benzo[b]thiophen-6-ol according to the procedure described in Example 128, Step 3.

$C_{22}H_{18}N_2O_3S$ (390.10), LCMS (ESI): 391.13 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) δ: 7.79-7.71 (m, 3H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 4.49-4.32 (m, 3H), 4.15 (dd, 1H), 3.32 (s, 3H).

Example 137

(S)-2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo [3,2-a]pyrimidin-7-one



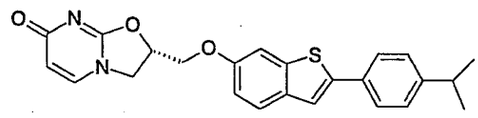
The title compound was prepared from (S)-2-toluene-4-sulfonic acid methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one and 2-(4-ethyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-ol according to the procedure described in Example 128, Step 3.

$C_{23}H_{20}N_2O_3S$ (404.11), LCMS (ESI): 405.15 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) δ: 7.80-7.71 (m, 3H), 7.65-7.54 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.39-5.38 (m, 1H), 4.49-4.36 (m, 3H), 4.13 (dd, 1H), 2.66 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Example 138

(S)-2-[2-(4-Isopropyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo [3,2-a]pyrimidin-7-one



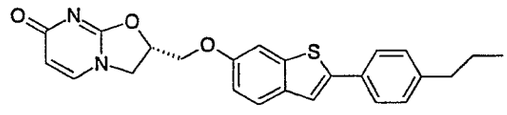
The title compound was prepared from (S)-2-toluene-4-sulfonic acid methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one and 2-(4-isopropyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-ol according to the procedure described in Example 128, Step 3.

$C_{24}H_{22}N_2O_3S$ (418.13), LCMS (ESI): 419.16 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6 , 300MHz) δ: 7.78-7.58 (m, 6H), 7.32 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 1.21 (d, 6H).

Example 139

(S)-2-[2-(4-Propyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one



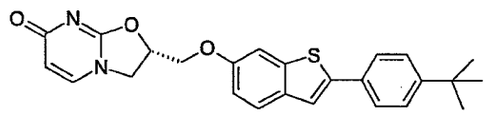
The title compound was prepared from (S)-2-toluene-4-sulfonic acid methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one and 2-(4-n-propyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-ol according to the procedure described in Example 128, Step 3.

$C_{24}H_{22}N_2O_3S$ (418.13), LCMS (ESI): 419.16 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) δ: 7.79-7.59 (m, 6H), 7.28 (d, 2H), 7.01 (dd, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.39-5.38 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

Example 140

(S)-2-[2-(4-tert-Butyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo [3,2-a]pyrimidin-7-one



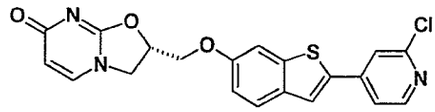
The title compound was prepared from (S)-2-toluene-4-sulfonic acid methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one and 2-(4-t-butyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-ol according to the procedure described in Example 128, Step 3.

$C_{25}H_{24}N_2O_3S$ (432.15), LCMS (ESI): 433.18 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) δ: 7.79-7.52 (m, 6H), 7.48 (d, 2H), 7.01 (dd, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.39-5.38 (m, 1H), 4.48-4.33 (m, 3H), 4.14 (dd, 1H), 1.31 (s, 9H).

Example 141

(S)-2-[2-(2-Chloro-pyridin-4-yl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



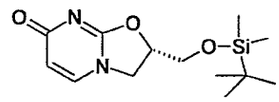
The title compound was prepared from (S)-2-toluene-4-sulfonic acid methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one and 2-(2-chloro-pyridin-4-yl)-benzo[b]thiophen-6-ol according to the procedure described in Example 128, Step 3.

$C_{20}H_{14}ClN_3O_3S$ (411.04), LCMS (ESI): 412.07 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) δ: 8.44 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85-7.69 (m, 5H), 7.07 (dd, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 3H), 4.15 (dd, 1H).

Example 142

(S)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step1: (S)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine

To a gently stirred solution of sodium hydrogen cyanamide (3.1 g, 48.4 mmol) in methanol (70 mL) was added dropwise (2S)-tert-butyl-dimethyl-oxiranylmethoxy-silane (8.9 g, 47.3 mmol) in methanol. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight after which the reaction mixture was concentrated to remove methanol. Diethyl ether was

added (150 mL) along with 50 ml of water. The contents were transferred to a separatory funnel, the organic layer was removed, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give 7.62 g (70%) of (S)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine.

$C_{10}H_{22}N_2O_2Si$ (230.39), LCMS (ESI): N/A (M^++H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 4.5 (m, 1H), 3.55-3.71 (m, 3H), 3.34-3.44 (m, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

Step2: (S)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

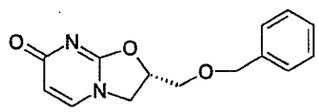
To a solution of (S)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (6.65 g, 28.9 mmol) in ethanol (150 mL) was added ethyl propiolate (2.92 mL, 28.9 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature, concentrated under vacuum and purified by column chromatography on silica gel (0-10% methanol in dichloromethane). This afforded 2.45 g (30%) of the title compound.

$C_{13}H_{22}N_2O_3Si$ (282.42), LCMS (ESI): 283.20 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.10-7.13 (d, 1H), 5.94-5.97 (d, 1H), 4.92-4.93 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 3.93 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 0.74 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.03 (s 3H).

Example 143

(S)-2-Benzyloxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: (S)-5-(benzyloxymethyl)-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)amine

To a vigorously stirred solution of sodium hydrogen cyanamide (1.95 g, 30.4 mmol) in methanol (30.5 mL) was added dropwise (S)-2-benzyloxymethyl-oxirane (5 g, 30.4 mmol) in methanol. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight after which the reaction mixture was concentrated to remove methanol. Ethyl acetate was added (150 mL) along with 50 ml of water. The contents were transferred to a separatory funnel, the organic layer was removed, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give 6.01 g (96%) of the title compound.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.41-7.35 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.17-3.90 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.61-3.40 (m, 2H).

Step 2: (S)-2-Benzyloxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

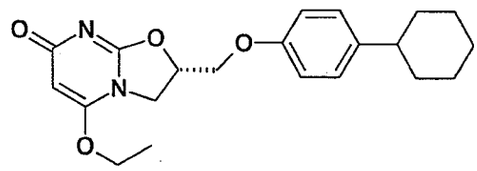
To a solution of (S)-5-(benzyloxymethyl)-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)amine (6.02 g, 29.4 mmol) in ethanol (210 mL) was added ethyl propiolate (2.97 mL, 29.4 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 2.5 hours. The mixture was cooled to room temperature, concentrated under vacuum and purified by column chromatography on silica gel (4:1 ethyl acetate:heptanes to 10% methanol in dichloromethane) to provide 2.09 g (28%) of the title compound. $[\alpha]_D^{25}$ -30.09 (c 0.545, $CHCl_3$).

$C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258.10), LCMS (ESI): 259.10 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.73 (d, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 5.79 (d, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.28 (t, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.81-3.68 (m, 2H).

Example 144

(S)-2-(4-Cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethoxy-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



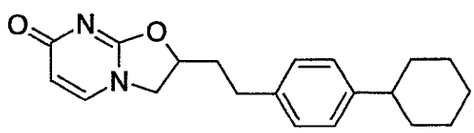
To a solution of (*S*)-5-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-yl-amine (0.98 g, 3.58 mmol) (prepared in accordance with the procedures described in Steps 1 and 2 of Example 1 starting from R-epichlorohydrin and 4-cyclohexylphenol) in 50 ml of ethanol was added freshly prepared 3-ethoxy-propynoic acid ethyl ester (0.65 g, 4.58 mmol), prepared from 6 ml of 50% ethoxyacetylene and 3.3 ml of ethyl chloroformate (*Synthesis*, 1989, 123-4). The mixture was stirred for 15 min at room temperature after which it was stirred at 60-65 degrees C for 6h. The reaction mixture was concentrated to a yellow solid, dissolved in dichloromethane and flash chromatographed on silica gel eluting with dichloromethane/ammonia/methanol to provide 0.544 g of the title compound as a white solid. $[\alpha]_D^{25}$ -1.00 (c 0.5, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370.19), LCMS (ESI): 371.19 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.13 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.16-5.28 (m, 1H), 4.09-4.34(m, 6H), 2.36-2.55 (br s, 1H), 1.54-1.91 (m, 5H), 1.13-1.51 (m, 8H).

Example 145

2-[2-(4-Cyclohexyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step1: Diphenyl-phosphinic acid 4-cyclohexyl-benzyl ester

To a stirred solution of 4-cyclohexylbenzyl alcohol (1 g, 5.26 mmol) in 45 ml of dry dichloromethane, 5 ml of triethylamine and 41 mg of dimethylaminopyridine was added 1.05 ml (1.25 g) of diphenylphosphinic chloride. The mixture was stirred at room temperature for 3 h after which it was concentrated to approximately 10 ml. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with cold 10% sodium bicarbonate, water, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated to approximately 10 ml. The resulting solution was chromatographed on silica gel, eluting with ethyl acetate/heptane to provide 1.92 g of the title compound.

$C_{25}H_{27}O_2P$ (390.17), LCMS (ESI): 391.15 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.75-7.91 (m, 4H), 7.36-7.57 (m, 6H), 7.29 (d, 2), 7.18 (d, 2), 5.02 (d, 2), 2.49 (br s, 1H), 1.70-1.96 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H).

Step2: 1-But-3-enyl-4-cyclohexyl-benzene

To a stirred mixture of diphenyl-phosphinic acid 4-cyclohexyl-benzyl ester (1 g, 2.56 mmol) and 1.22 ml (7.69 mmol) of allyltrimethylsilane in 12 ml of dry dimethoxy-ethane at 0°C was added 0.46 ml of trimethylsilyltriflate. The mixture was stirred at 0°C for 1h, poured into saturated bicarbonate, extracted with ethyl acetate, washed with water, dried (sodium sulfate) filtered and concentrated. The material was purified by chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/heptane to provide 0.45 g of the title compound.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.12 (s, 4H), 5.80-5.96 (m, 1H), 5.02, 5.09 (dd, 1H), 4.93, 4.99 (dd, 1H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.48 (br s, 1H), 2.33-2.42 (q, 2H), 1.70-1.94 (m, 5H), 1.17-1.52 (m, 5H).

Step3: 2-[2-(4-Cyclohexyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

To 0.303 g (1.32 mmol) of 2-(4-cyclohexyl-benzyl)-oxirane (prepared from 0.45 g of 1-but-3-enyl-4-cyclohexyl-benzene and 0.97 g of 3-chloroperbenzoic acid) in 1 ml of methanol was added a solution of 85 mg of NaNHCN in 1.5 ml of methanol. The mixture was stirred at room temperature for 20h, after which it was concentrated to a suspension which was triturated with ether, filtered and the filtrate concentrated and purified on silica gel eluting with ethyl acetate/ammonia/methanol to provide 0.134 g (0.423 mmol) of 5-[2-(4-cyclohexyl-phenyl)-ethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine.

To a stirred solution of 5-[2-(4-cyclohexyl-phenyl)-ethyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (0.134 g, 0.493 mmol) in 5 ml of ethanol was added 50 μL (0.494 mmol) of ethyl

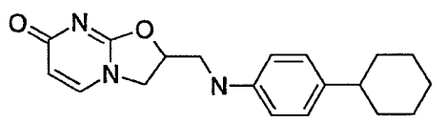
propiolate. The mixture was stirred at 80°C for 6h and allowed to cool to room temperature. The mixture was concentrated to a solid which was purified by chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate followed by methanol/ammonia/dichloromethane to provide 70 mg of the title compound.

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (324.18), LCMS (ESI): 325.19 (M^++H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.14 (m, 5H), 6.06 (d, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.74 (t, 1H), 2.73-2.95 (m, 2H), 2.49 (br s, 1H), 2.21-2.34 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.70-1.97 (m, 5H), 1.13-1.52 (m, 5H).

Example 146

2-[(4-Cyclohexyl-phenylamino)-methyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one



Step 1: (4-Cyclohexyl-phenyl)-oxiranylmethyl-amine

To a stirred solution of 4-cyclohexylaniline (5 g, 28.6 mmol) in 75 ml of dry THF at -70 to -75°C was added slowly by syringe a solution of 17.7 ml of 1.6 M n-butyllithium. When addition was complete, the resulting mixture was stirred at -70 to –75°C for 0.5 h. To the stirred mixture was then added 3.61 ml (28.5 mmol) of chlorotrimethylsilane at -70 to -75°C. The mixture was then allowed to warm to RT and stirred at RT for 1.75 h. The mixture was then again cooled to -70 to -75°C after which was slowly added 17.5 ml of 1.6 M n-butyllithium in hexanes. The mixture was allowed to stir at -70 to -75°C for 0.5 h after which was added 2.45 ml (28.6 mmol) of epibromohydrin. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h at room temperature. The mixture was then poured into 250 ml of cold saturated aqueous sodium bicarbonate, extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated to provide an orange oil which was then purified by chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/heptane to provide 3.06 g of the title compound.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 7.04 (d, 2H), 6.60 (d, 2H), 3.76 (br s, 1H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.14-3.27 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.68s (m, 1H), 2.37 (br s, 1H), 1.66-1.96 (m, 5H), 1.09-1.66 (m, 5H).

Step 2: 2-[(4-Cyclohexyl-phenylamino)-methyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one

To (4-cyclohexyl-phenyl)-oxiranylmethyl-amine (3.06 g, 13.2 mmol) and 0.881 g (13.7 mmol) of NaNHCN was added 20 ml of methanol. The mixture was stirred under nitrogen for

15 h after which it was concentrated. The material was triturated with ether, filtered and again concentrated. The resulting material was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0-50% ethyl acetate/methanol/ammonia –dichloromethane to provide 1.13 g of 5-[(4-cyclohexyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine.

To a solution of 5-[(4-cyclohexyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamine (1.13 g, 4.14 mmol) in 50 ml of ethanol was added 0.42 ml (0.415 mmol) of ethyl propiolate. The mixture was stirred at reflux for 6h under nitrogen after which it was allowed to cool to room temperature. The resulting white crystals were isolated by filtration, washed with ethanol, and dried at room temperature under high vacuum to provide 0.294 g of the title compound. The filtrate from the filtration was concentrated to 10 ml and allowed to stand for 6 h. The resulting white crystals were isolated by filtration and dried under high vacuum to provide an additional 0.059 g of the title compound.

$C_{19}H_{23}N_3O_2$ (325.41), LCMS (ESI): 326.22 (M^++H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz), δ 7.71 (d, 1), 6.94 (d, 2), 6.60 (d, 2H), 5.69-5.86 (m, 2H), 5.04-5.18 (m, 1H), 4.31 (t, 1H), 3.96 (t, 1H), 3.35-3.52 (m, 2H), 2.32 (br s, 1H), 1.60-1.87 (m, 5H), 1.07-1.43 (m, 5H).

Biological Examples

Example 147

A calcium ion (Ca^{2+}) mobilization assay was used to identify and determine the activity for allosteric modulators of the rat or human mGluR2 receptor. Two formats were used: (1) examine the ability of glutamate to affect the potency of the modulator, by looking at a concentration-response curve of compound at different submaximal glutamate concentrations, and (2) look at the ability of the modulator to affect the potency of glutamate by looking at a concentration-response curve of glutamate at a maximal modulator concentration.

To monitor functional receptor response using calcium mobilization, a cell line stably expressing the rat or human mGluR2 receptor (normally coupled to its intracellular effector molecules through an inhibitory G-protein, Gαi) and $G\alpha_{16}$, in a tetracycline-inducible vector was created. Gα16 can promiscuously couple Gs and Gi-coupled receptors to the inositol phospholipid signaling pathway by activating phospholipase Cβ resulting in a Ca^{2+} signal (normally Gαq-mediated), that can be monitored with fluorescence plate readers such as FLIPR (Molecular Devices, Fluorescence Imaging Plate Reader), FDSS6000 (Hamamatsu,

Fluorescence Drug Screening System), or FlexStation (Molecular Devices). The Ca^{2+} mobilization assay was based on the detection of intracellular calcium changes using a selective, calcium-chelating dye: Fluo-3, Fluo-4, or Calcium-3. A large fluorescence intensity increase was observed upon calcium association with the dye. The dye was delivered either with the acetoxy-methyl ester, and washed off, or using a no-wash kit (Molecular Devices). Fluorescence signals stimulated by glutamate were recorded and used to generate the following pharmacological parameters: (1) the potency (EC50) of the compound(s) of interest at approx. EC10 for glutamate at the rat and human mGluR2 receptors respectively, and (2) a fold-shift of the glutamate EC50 by maximal concentration of compound(s) of interest.

The compounds of formula (I) of this invention tested in accordance with this procedure exhibited the potency (EC50) in the range of from about 3 micromolar (μM) to about 0.5 nanomolar (nM).

The efficacy of the compounds of formula (I) of this invention in treating a variety of diseases as disclosed herein can be confirmed by any of the methods known to one skilled in the art. For instance, the efficacy in treating anxiety can be confirmed by using Vogel conflict test. See, for example, Tatarczynska et al., Psychopharmacology (Berl). 2001 Oct;158(1):94-9 incorporated herein by reference in its entirety. Specifically, Tatarczynska et al. discloses the antianxiety-like effects of antagonists of group I and agonists of group II and III metabotropic glutamate receptors.

The preclinical anxiety and psychosis models also include stress induced hyperthermia, fear potentiated startle and PCP-induced hyperlocomotion. See Rorick-Kehn et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006 Feb;316(2):905-13. Epub 2005 Oct 13. Also see, Johnson et al., Psychopharmacology (Berl). 2005 Apr;179(1):271-83. Epub 2005 Feb 17. Fear-potentiated startle and elevated plus maze models have been used by Helton et al., J Pharmacol Exp Ther. 1998 Feb;284(2):651-660 in order to demonstrate the anxiolytic and side-effect profile of LY354740: a potent, highly selective, orally active agonist for group II metabotropic glutamate receptors.

Various anxiety models to show efficacy in humans are also known in the art. See Kellner et al., Psychopharmacology (Berl). 2005 Apr;179(1):310-5. Epub 2004 Sep 30, where the effects of a metabotropic glutamate(2/3) receptor agonist on panic anxiety induced by cholecystokinin tetrapeptide in healthy humans has been reported.

In addition, the efficacy of the compounds of formula (I) of this invention in treating schizophrenia may also be ascertained by various known models in the art. For instance, PCP-induced hyperlocomotion, PCP-disrupted prepulse inhibition, stress-induced hyperthermia, and elevated plus maze models have been used to demonstrate the efficacy of allosteric modulators of mGluR2. See, Galici et al., J Pharmacol Exp Ther. 2006 Jul; 318(1):173-85. Epub 2006 Apr 11, where it is shown that biphenyl-indanone A, a positive allosteric modulator of the mGluR2, has antipsychotic- and anxiolytic-like effects in mice.

The efficacy of the compounds of formula (I) of this invention in improving the working memory in humans can be ascertained by a variety of methods known in the art. For instance, Krystal et al., Psychopharmacology (Berl). 2005 Apr;179(1):303-9. Epub 2004 Aug 10, reported that the attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects. In another example, Patil et al., Nature Medicine. 2007 Sep;13(9):1102-7. Epub 2007 Sep 2. reported that the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY2140023, showed statistically significant improvements in both positive and negative symptoms of schizophrenia compared to placebo.

The compounds of formula (I) of this invention are also useful in treating sleep disorders and depression. Feinberg et al., Pharmacol Biochem Behav. 2002, 73(2) 467-74, have reported that the selective group mGluR2/3 receptor agonist, LY379268, suppresses rapid eye movement (REM) sleep and fast EEG in the rat. Gewirtz et al., Pharmacol Biochem Behav. 2002 Sep;73(2):317-26, have examined the effects of mGluR2/3 agonists on BDNF mRNA expression in medial prefrontal cortex induced by the hallucinogen and $5HT_{2A/2B/2C}$ agonist. Also, see Schechter et al., NeuroRx. 2005 Oct;2(4):590-611. Review, where innovative approaches for the development of antidepressant drugs are reviewed.

The activity of allosteric modulators of mGluR2 in pain models has also been reported in the literature. See, Jones et al., Neuropharmacology. 2005; 49 Suppl 1:206-18, where analgesic effects of the selective group II (mGlu2/3) metabotropic glutamate receptor agonists are disclosed.

The efficacy of compounds of formula (I) of this invention in treating epilepsy can also be ascertained by various methods used in the art. For example, see, Alexander et al., Epilepsy Res. 2006, 71(1), 1-22, where metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy is discussed. Also see, Klodzinska et al., Pol J Pharmacol. 1999,

51(6), 543-5, which discloses selective group II glutamate metabotropic receptor agonist LY354740 attenuates pentylenetetrazole- and picrotoxin-induced seizures. Roles of metabotropic glutamate receptor subtypes in modulation of pentylenetetrazole-induced seizure activity in mice is disclosed by Thomsen et al., Neuropharmacology. 1998, 37(12), 1465-73. Finally, Thomsen et al., J Neurochem. 1994, 62(6), 2492-5, disclose that (S)-4-carboxy-3-hydroxyphenylglycine, an antagonist of metabotropic glutamate receptor (mGluR) 1a and an agonist of mGluR2, protects against audiogenic seizures in DBA/2 mice.

All of the references described herein are incorporated herein by reference in their entirety.

Example 148

Stress Induced Hyperthermia (Anxiety Model)

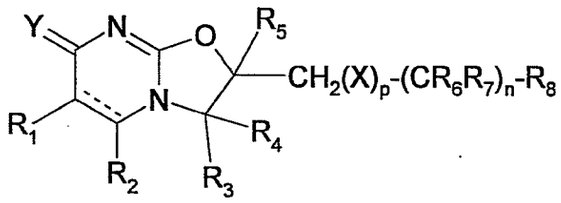
Stress-induced hyperthermia (SIH) reflects the elevation in core body temperature experienced by mammals following a stressful experience. Clinically active anxiolytics prevent SIH, indicating that this model may be useful in identifying novel anxiolytic agents (See, Olivier et al. Eur J Pharmacol. 2003, 463, 117-32). SIH was measured in mice using the rectal test procedure adaptation of the classic SIH paradigm described by Borsini et al, Psychopharmacology (Berl). 1989, 98(2), 207-11. Individually housed mice were subjected to two sequential rectal temperature measurements, separated by a 10-minute interval. The first measurement captured the animal's basal core body temperature (T1), while the second temperature (T2) captured body temperature following the mild stress imposed by the first temperature measurement. The difference between the first and second temperature (T2-T1 or ΔT) is the SIH. Temperature measurements were made to the nearest 0.1°C with a lubricated thermistor probe inserted 2 cm into the rectum of each subject. Test compounds were administered 60 minutes before the first temperature measurement to allow for any stress effect created by the injection to dissipate completely.

Although the invention has been illustrated by certain of the preceding examples, it is not to be construed as being limited thereby; but rather, the invention encompasses the generic area as hereinbefore disclosed. Various modifications and embodiments can be made without departing from the spirit and scope thereof.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of the formula I:



(I)

wherein:

---- is a single or a double bond;

p is 0 or 1;

n is an integer from 0 to 3;

X is oxygen, sulfur or NR_{21}, wherein R_{21} is hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

Y is oxygen or sulfur;

R_1 and R_2 are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, CF_3, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfinyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfinyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfonyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfanyl mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfinyl mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfonyl mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})aryl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})aryl mono- or difluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})aryl mono- or difluoro$(C_2\text{-}C_4)$alkyloxy, (C_6,C_{10})aryloxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})arylsulfanyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})arylsulfinyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})arylsulfonyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or difluoro$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, mono- or difluoro$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyloxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl mono- or

difluoro (C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl mono- or difluoro (C_2-C_4)alkyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylsulfanyl(C_0-C_4)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkylsulfinyl(C_0-C_4)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkylsulfonyl(C_0-C_4)alkyl, hydroxy(C_1-C_4)alkyl, heteroaryl(C_0-C_4)alkyl, heteroaryl mono- or difluoro(C_1-C_4)alkyl, heteroaryloxy(C_0-C_4)alkyl, heteroaryloxy mono- or difluoro(C_2-C_4)alkyl, heteroarylsulfanyl(C_0-C_4)alkyl, heteroarylsulfinyl(C_0-C_4)alkyl, heteroarylsulfonyl(C_0-C_4)alkyl, saturated heterocyclic(C_0-C_4)alkyl, saturated heterocyclic mono- or di-fluoro(C_1-C_4)alkyl, saturated heterocyclyloxy(C_0-C_4)alkyl, saturated heterocyclyloxy mono- or di-fluoro(C_2-C_4)alkyl, saturated heterocyclylsulfanyl(C_0-C_4)alkyl, heterocyclylsulfinyl(C_0-C_4)alkyl, heterocyclylsulfonyl(C_0-C_4)alkyl, $-CO_2R_{22}$ or $-CONR_{23}R_{24}$ wherein R_{22}, R_{23} and R_{24} are the same or different and independently of each other selected from hydrogen or (C_1-C_4)alkyl; and wherein R_1 and R_2 are optionally further substituted;

R_3 and R_4 are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl and (C_6,C_{10})aryl(C_1-C_4)alkyl; or

R_3 and R_4 taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted C_5-C_7 carbocyclic ring;

R_5, R_6 and R_7 are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_4)alkyl and (C_3-C_8)cycloalkyl;

R_8 is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted naphthyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptanyl, substituted or unsubstituted hexahydrofluorenyl, substituted or unsubstituted (C_3-C_8)cycloalkyl, substituted or unsubstituted furanyl, substituted or unsubstituted benzofuranyl, substituted or unsubstituted thiophenyl, substituted or unsubstituted benzothiophenyl, substituted or unsubstituted indolyl, substituted or unsubstituted benzothiazolyl, substituted or unsubstituted thiazolyl, substituted or unsubstituted pyrrolyl, substituted or unsubstituted pyridyl, substituted or unsubstituted tetrahydroisoquinolinyl, substituted or unsubstituted tetrahydroquinolinyl, substituted or unsubstituted

isoquinolinyl, substituted or unsubstituted quinolinyl, substituted or unsubstituted tetrahydrodibenzofuranyl and substituted or unsubstituted hexahydrodibenzofuranyl;

wherein said substituents are selected from the group consisting of CF_3, OCF_3, halogen, CN, SF_5, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonyl, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted $(C_6\text{-}C_{16})$spirocycloalkyl, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted heteroaryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, substituted or unsubstituted $(C_8\text{-}C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy, substituted or unsubstituted heteroaryloxy, substituted or unsubstituted piperidinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted piperazinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted $(C_4\text{-}C_7)$lactam, substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted tetrahydrofuranyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted 1,3-dioxanyl, substituted or unsubstituted 1,3-dioxolanyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxyethoxy, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyloxyethoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxyethoxy and substituted or unsubstituted heteroaryloxyethoxy; wherein

m is an integer from 0 to 10;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl; or

R_9 and R_{10} taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted $C_3\text{-}C_8$ carbocyclic ring;

and wherein said substituents are selected from the aforementioned substituents;

or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof; and

and with the exception of the following compounds:

2-(2-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
5-methyl-2-(2-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
5-methyl-2-phenoxymethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and
2-phenoxymethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one.

2. The compound as set forth in claim 1, wherein

---- is a double bond;

p is 1;

n is 0;

X and Y are oxygen;

R_1 and R_2 are the same or different and independently of each other selected from hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, mono- or di-fluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, (C_6,C_{10})aryl, (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkoxy$(C_0\text{-}C_4)$alkyl, hydroxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl or $-CO_2C_2H_5$;

R_3, R_4 and R_5 are hydrogen;

R_8 is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptanyl, substituted or unsubstituted hexahydrofluorenyl and substituted or unsubstituted cyclohexyl; wherein said substituents are selected from the group consisting of CF_3, OCF_3, SF_5, fluorine, chlorine, bromine, CN, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, substituted or unsubstituted $(C_8\text{-}C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkoxy, substituted or unsubstituted

(C_6,C_{10})aryloxy, substituted or unsubstituted heteroaryloxy and substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl(CR_9R_{10})$_m$; wherein

m is an integer from 0 to 2;

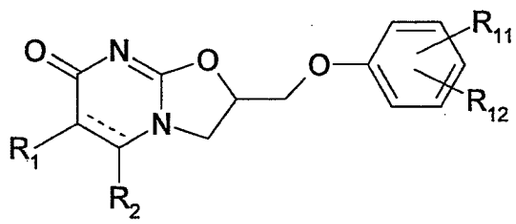
R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or (C_1-C_4)alkyl; or

R_9 and R_{10} taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted C_3-C_8 ring;

and wherein said substituents are selected from the aforementioned substituents;

or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

3. The compound as set forth in claim 1, which is having the formula II:



(II)

wherein:

---- is a single or a double bond;

R_1 and R_2 are the same or different and independently of each other selected from hydrogen, CF_3, straight or branched (C_1-C_{10})alkyl, mono- or di-fluoro(C_1-C_4)alkyl, mono- or di-fluoro(C_1-C_4)alkoxy(C_0-C_4)alkyl, (C_1-C_{10})alkoxy(C_0-C_4)alkyl, (C_6,C_{10})aryl, (C_6,C_{10})aryl(C_1-C_4)alkyl, phenylsulfanyl(C_0-C_4)alkyl, phenylsulfinyl(C_0-C_4)alkyl, phenylsulfonyl(C_0-C_4)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_0-C_4)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkoxy(C_0-C_4)alkyl, hydroxy(C_1-C_4)alkyl or -$CO_2C_2H_5$;

R_{11} and R_{12} are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, CF_3, OCF_3, SF_5, fluorine, chlorine, bromine, CN, straight or branched chain (C_1-C_{20})alkyl, substituted or unsubstituted (C_3-C_{10})cycloalkyl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl(CR_9R_{10})$_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl(C_3-

C_8)cycloalkyl, substituted or unsubstituted (C_8-C_{13})bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain (C_1-C_{20})alkoxy, substituted or unsubstituted (C_3-C_{10})cycloalkoxy, substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy and substituted or unsubstituted heteroaryloxy; and wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or (C_1-C_4)alkyl;

and wherein said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain C_1-C_{10}alkyl, phenyl, indanyl and imidazolyl;

or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

4. The compound as set forth in claim 3, which is selected from the group consisting of:
2-(4-isopropyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;
2-(3-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(3,4-dimethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-isopropyl-3-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-tert-butyl-2-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(2,4-di-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[4-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;
2-[4-(1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[2-chloro-4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo [3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-bromo-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-chloro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-fluoro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(3,4-dichloro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(3,4-difluoro-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-chloro-4-(7-oxo-2,3-dihydro-7H-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-2-ylmethoxy)-benzonitrile;
2-(4-trifluoromethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(3-trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-trifluoromethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(3,4-dimethoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclopentyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[4-(4,4-dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[4-(3,3-dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[4-(4-tert-butyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;
2-(biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;
2-(4-indan-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-tricyclo[3.3.1.13,7]decan-2-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;
2-(4-imidazol-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-(1-phenyl)-cyclohexyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methylsulfanyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-6-benzenesulfonyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
6-benzenesulfinyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[32-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfonyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methanesulfinyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-phenylsulfanylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-5-benzenesulfonylmethyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethanesulfonylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

5. The compound as set forth in claim 3, which is selected from the group consisting of:
2-[4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-isopropyl-3-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[4-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;
2-[4-(1-phenyl-ethyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclopentyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[4-(4,4-dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[4-(4-tert-butyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;

2-(4-indan-1-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-3,5-dimethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[3-methyl-4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-isopropyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-(2-methoxy-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5,6-diethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a] pyrimidin-7-one;

2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-phenylsulfanyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-hydroxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-cyclohexyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(2-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4'-propyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(2',3'-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(4'-ethoxy-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(2'-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethylsulfanylmethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-fluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-5-methoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-5-fluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and
2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

6. The compound as set forth in claim 3, which is selected from the group consisting of:
2(S)-(4-bromo-phenoxymethyl)-2,3(S)-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2(S)-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;
2(S)-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzyloxy]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one;
2(S)-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(*S*)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

PATENTE DE INVENCIÓN

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

09-96629

2/2

(S)-2-(4-cyclohexyl-3-methyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-[4-(3,3-dimethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-[4-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyloxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-phenoxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-tert-butyloxy-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(*S*)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(2S,6R)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(2S,6S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(2S,6R)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(2S,6S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(*S*)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-propyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-phenyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-[4-(4-tert-butyl-phenoxy)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-oxazolo[3,2-a]pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester;

(S)-2-[4-(4-cyclohexyl-phenoxy)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-ethyl-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-pentafluorosulfur-benzyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-ethyl-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-3-isopropyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-3-ethyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-cyclopropyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-n-butyl-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-cyclopentyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-isobutyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-fluoromethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-methoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-(1-fluoro-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-fluoromethyl-2-[4-(3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-methoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-methyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-butyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-cyclopentyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7one;

(S)-5-methyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-ethyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-fluoromethyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-5-methoxymethyl-2-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethoxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-[4-(4-isopropyl-phenoxy)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-cyclopropyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

(S)-2-(4-bicyclo[3.3.1]non-9-yl-phenoxymethyl)-5-isobutyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and

(S)-2-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-5-ethoxy-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

or a salt thereof.

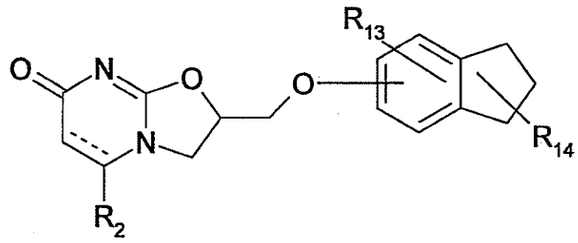
7. The compound as set forth in claim 3, which is selected from the group consisting of:

2[R]-(4-bromo-phenoxymethyl)-2,3[R]-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

2[R]-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;

2[R]-(4-tert-butyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and 2[R]-(4-cyclohexyl-phenoxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; or a salt thereof.

8. The compound as set forth in claim 1, which is having the formula III:



(III)

wherein:

---- is a double bond;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

if R_{13} is attached to the aromatic ring, then

R_{13} is hydrogen, CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

if R_{13} and R_{14} are both attached to the saturated ring, then

R_{13} and R_{14} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl or phenyl$(CR_9R_{10})_m$; or

R_{13} and R_{14} taken together with the carbon atom or carbon atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted $C_3\text{-}C_6$ carbocyclic ring; and wherein

m is an integer from 0 to 3;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

and wherein said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain $C_1\text{-}C_{10}$alkyl and phenyl;

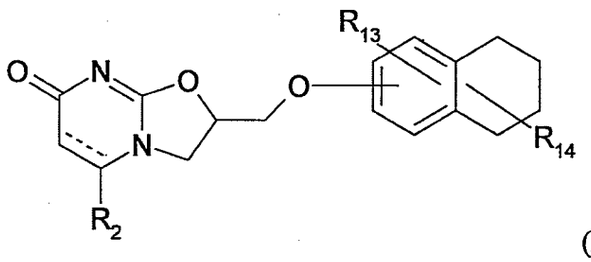
or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

9. The compound as set forth in claim 8, which is:

2-(indan-5-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; or

a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

10. The compound as set forth in claim 1, which is having the formula IV:



(IV)

wherein:

---- is a double bond;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

if R_{13} is attached to the aromatic ring, then

R_{13} is hydrogen, CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

if R_{13} and R_{14} are both attached to the saturated ring, then

R_{13} and R_{14} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl or phenyl$(CR_9R_{10})_m$; or

R_{13} and R_{14} taken together with the carbon atom or carbon atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted $C_3\text{-}C_6$ carbocyclic ring; and wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

and wherein said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain $C_1\text{-}C_{10}$alkyl and phenyl; or

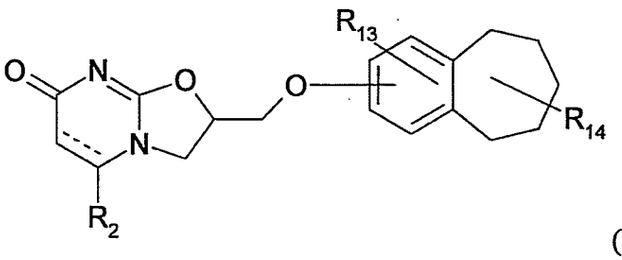
a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

11. The compound as set forth in claim 10, which is:

2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; or

a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

12. The compound as set forth in claim 1, which is having the formula V:



(V)

wherein:

---- is a double bond;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

if R_{13} is attached to the aromatic ring, then

R_{13} is hydrogen, CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

if R_{13} and R_{14} are both attached to the saturated ring, then

R_{13} and R_{14} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl or phenyl$(CR_9R_{10})_m$; or

R_{13} and R_{14} taken together with the carbon atom or carbon atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted $C_3\text{-}C_6$ carbocyclic ring; and

wherein

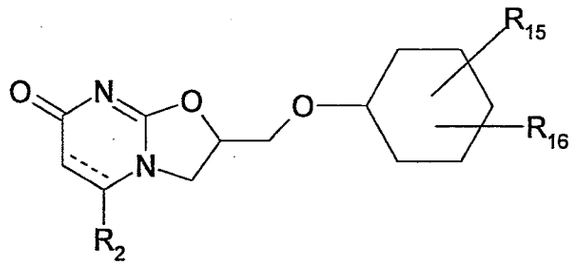
m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

and wherein said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain $C_1\text{-}C_{10}$alkyl and phenyl; or

a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

13. The compound as set forth in claim 1, which is having the formula VI:



(VI)

wherein:

---- is a double bond;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R_{15} and R_{16} are the same or different and independently of each other selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted $(C_8\text{-}C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted piperidinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted piperazinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6, C_{10})aryloxy and substituted or unsubstituted heteroaryloxy; and wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

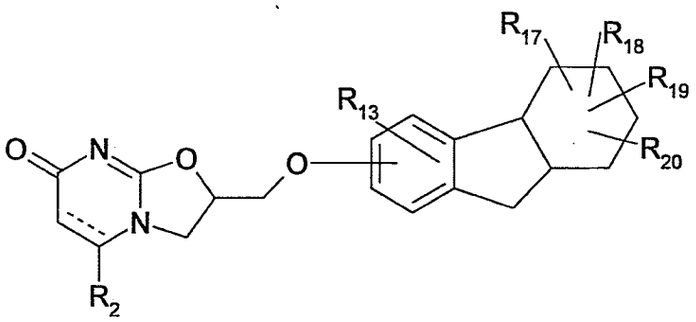
and wherein said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain $C_1\text{-}C_{10}$alkyl and phenyl; or

a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

14. The compound as set forth in claim 13, which is:

2-(4-tert-butyl-cyclohexyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

15. The compound as set forth in claim 1, which is having the formula VII:



(VII)

wherein:

---- is a double bond;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

if R_{13} is attached to the aromatic ring, then

R_{13} is hydrogen, CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

if R_{13} is attached to the saturated ring, then

R_{13} is chosen from hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl or phenyl$(CR_9R_{10})_m$; and wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl; and

R_{17}, R_{18}, R_{19} and R_{20} are the same or different and independently selected from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl; or

a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

16. The compound as set forth in claim 15, which is:

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluoren-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; or

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluoren-2-phenoxymethyl)-5-ethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

or a salt thereof.

17. The compound as set forth in claim 1, wherein

---- is a double bond;

p is 1;

n is 0;

X and Y are oxygen;

R_1, R_3, R_4 and R_5 are hydrogen;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R_8 is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted furanyl, substituted or unsubstituted benzofuranyl, substituted or unsubstituted thiophenyl, substituted or unsubstituted benzothiophenyl, substituted or unsubstituted indolyl, substituted or unsubstituted benzothiazolyl, substituted or unsubstituted thiazolyl, substituted or unsubstituted pyrrolyl, substituted or unsubstituted pyridyl, substituted or unsubstituted tetrahydroisoquinolinyl, substituted or unsubstituted tetrahydroquinolinyl, substituted or unsubstituted isoquinolinyl, substituted or unsubstituted quinolinyl, substituted or unsubstituted tetrahydrodibenzofuranyl and substituted or unsubstituted hexahydrodibenzofuranyl; wherein

said substituents are selected from the group consisting of CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, CN, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonyl, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, substituted or unsubstituted $(C_8\text{-}C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy, substituted or unsubstituted heteroaryloxy, substituted or unsubstituted piperidinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted piperazinyl$(CR_9R_{10})_m$ and substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl$(CR_9R_{10})_m$; wherein

m is 0 or 1;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or (C_1-C_4)alkyl; or

R_9 and R_{10} taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted C_3-C_8 ring;

and wherein said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain C_1-C_{10}alkyl and phenyl;

or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

18. The compound as set forth in claim 17, which is selected from the group consisting of:
2-(1H-indol-5-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(6-cyclohexyl-pyridin-3-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(benzothiazol-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2a]pyrimidin-7-one; (S)-2-(6-tert-butyl-benzothiazol-2-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(2,5-diphenyl-thiazol-4-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(5a,6,7,8,9,9a-hexahydro-dibenzofuran-3-yl-oxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(6,7,8,9-tetrahydro-dibenzofuran-3-yl-oxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-(benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-(2-p-tolyl-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a] pyrimidin-7-one;
2-[2-(4-ethyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo [3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo [3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[2-(4-propyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-7-one;
2-[2-(4-tert-butyl-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo [3,2-a]pyrimidin-7-one;

2-[2-(2-chloro-pyridin-4-yl)-benzo[b]thiophen-6-yloxymethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;

or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

19. The compound as set forth in claim 1, wherein

---- is a double bond;

p is 0 or 1;

n is 0 or 1;

Y is oxygen or

X is oxygen or NR_{21}, wherein R_{21} is hydrogen;

R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 and R_7 are hydrogen;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R_8 is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptanyl, substituted or unsubstituted hexahydrofluorenyl and substituted or unsubstituted cyclohexyl; wherein said substituents are selected from the group consisting of CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, CN, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonyl, substituted or unsubstituted $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, substituted or unsubstituted $(C_8\text{-}C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy, substituted or unsubstituted heteroaryloxy, substituted or unsubstituted piperidinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted piperazinyl$(CR_9R_{10})_m$ and substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl$(CR_9R_{10})_m$; wherein

m is an integer from 0 to 3;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl; or

R_9 and R_{10} taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted $C_3\text{-}C_8$ ring;

and wherein said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain $C_1\text{-}C_{10}$alkyl and phenyl;

or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof.

20. The compound as set forth in claim 19, which is selected from the group consisting of:
2-benzyloxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
3-(4-tert-butyl-benzyloxymethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
(S)-2-benzyloxymethyl-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
2-[2-(4-cyclohexyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one; and
2-[(4-cyclohexyl-phenylamino)-methyl]-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

21. The compound as set forth in claim 1, wherein

---- is a double bond;

p is 1;

n is 0;

X is sulfur;

Y is oxygen;

R_1, R_3, R_4 and R_5 are hydrogen;

R_2 is hydrogen, CF_3, straight or branched $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, (C_6,C_{10})aryl or (C_6,C_{10})aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R_8 is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptanyl, substituted or unsubstituted hexahydrofluorenyl and substituted or unsubstituted cyclohexyl; wherein said substituents are selected from the group consisting of CF_3, OCF_3, fluorine, chlorine, bromine, CN, straight or branched chain $(C_1\text{-}C_{20})$alkyl,

$(C_1$-$C_4)$alkylsulfonyl, substituted or unsubstituted $(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryl$(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, substituted or unsubstituted $(C_8$-$C_{13})$bicyclic, substituted or unsubstituted adamantyl, substituted or unsubstituted indanyl, substituted or unsubstituted tetralinyl, substituted or unsubstituted benzocycloheptyl, straight or branched chain $(C_1$-$C_{20})$alkoxy, substituted or unsubstituted (C_6,C_{10})aryloxy, substituted or unsubstituted heteroaryloxy, substituted or unsubstituted piperidinyl$(CR_9R_{10})_m$, substituted or unsubstituted piperazinyl$(CR_9R_{10})_m$ and substituted or unsubstituted tetrahydropyranyl$(CR_9R_{10})_m$; wherein

m is an integer from 0 to 3;

R_9 and R_{10} are the same or different and independently of each other chosen from hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl; or

R_9 and R_{10} taken together with the carbon atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted C_3-C_8 ring;

and wherein said substituents are selected from the group consisting of halogen, straight or branched chain C_1-C_{10}alkyl and phenyl;

or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

22. The compound as set forth in claim 21, which is:
2-(4-tert-butyl-phenylsulfanylmethyl)-2,3-dihydro-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-7-one;
or a salt thereof or an enantiomer, stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof.

23. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds of any of claims 1 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt, an enantiomer, a stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.

24. Use of a compound of any of claims 1 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt, an enantiomer, a stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof for the

preparation of a pharmaceutical composition, which compound is capable of modulating one or more metabotropic glutamate receptor functions for treating neurological or psychiatric disorders.

25. Use of a compound of any of claims 1 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt, an enantiomer, a stereoisomer or a tautomer thereof or a racemic mixture thereof for the preparation of a pharmaceutical composition, which compound is capable of modulating one or more metabotropic glutamate receptor functions for treating anxiety, migraine, schizophrenia, epilepsy and pain.

DIHIDRO Y TETRAHIDRO OXAZOLOPIRIMIDINONAS SUSTITUIDAS, PREPARACIÓN Y USO DE LAS MISMAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una serie de dihidro y tetrahidro oxazolopirimidinonas sustituidas. Más específicamente, la presente invención se refiere a una serie de 2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-onas 2-sustituidas y 2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-onas 2-sustituidas. Esta invención también se refiere a métodos para fabricar estos compuestos. Los compuestos de esta invención son moduladores alostéricos de receptores de glutamato metabotrópico (mGluR), particularmente, mGluR2. Por lo tanto, los compuestos de esta invención son útiles como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento y/o prevención de una diversidad de enfermedades, incluyendo enfermedades asociadas con el sistema nervioso central.

Descripción de la técnica

Recientemente, ha habido una cantidad considerable de investigaciones que implican el L-glutamato, que es el neurotransmisor más abundante en el sistema nervioso central (SNC). Más específicamente, el L-glutamato media las rutas excitadoras principales en los mamíferos, y por lo tanto recibe el nombre de aminoácido excitador (EAA). De esta manera, los receptores que responden al glutamato se conocen como receptores de aminoácidos excitadores (receptores de EAA). Basándose en la amplia investigación realizada recientemente, puede apreciarse claramente que los EAA tienen una gran importancia fisiológica. Particularmente, se sabe que los EAA participan en varios procesos fisiológicos incluyendo la potenciación a largo plazo (aprendizaje y memoria), el desarrollo de plasticidad sináptica, control motor, respiración, regulación cardiovascular y percepción sensorial, por nombrar algunos. Véase, por ejemplo, Watkins & Evans, Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 21:165 (1981); Monaghan, Bridges y Coltman, Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 29:365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen y Honore, Transactions in Pharmaceutical Science, 11:25 (1990).

En general, los receptores de EAA se clasifican en dos tipos: 1) "ionotrópicos"-que están acoplados directamente a la apertura de canales catiónicos en la membrana celular de las

neuronas; y 2) "metabotrópicos"-que son receptores acoplados a la proteína G (GPCR). La estimulación excesiva o inapropiada de receptores de EAA conduce a lesiones o pérdida de neuronas por medio de un mecanismo conocido como excitotoxicidad. Se ha sugerido que este proceso media la degeneración neuronal en una diversidad de afecciones. De esta manera, hay un interés renovado en el desarrollo de nuevos fármacos de molécula pequeña para aliviar estas afecciones.

Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) son una familia heterogénea de receptores de glutamato que están asociados a múltiples rutas de segundo mensajero. Una función de estos receptores es modular la liberación presináptica de glutamato y la sensibilidad postsináptica de la célula neuronal a la excitación por glutamato. De esta manera, se ha publicado ampliamente en la bibliografía que los agonistas y antagonistas de estos receptores son útiles en el tratamiento de una diversidad de patologías incluyendo enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas, psicosis, convulsiones, ansiedad, depresión, migraña, dolor, trastornos del sueño y emesis.

Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) se clasifican de nuevo en tres grupos basándose en la homología de receptores y en los mecanismos de señalización. Entre ellos, recientes estudios farmacológicos e histoquímicos han sugerido que los mGluR del grupo II (mGluR2 y mGluR3) juegan papeles cruciales en el control de los estados emocionales. Por ejemplo, se ha demostrado que MGS0039, un antagonista selectivo de mGluR del grupo II, presenta efectos de tipo antidepresivo dependientes de la dosis en algunos modelos animales. Véase, por ejemplo, Kawashima, et al., Neurosci. Lett., 2005, 378(3):131-4.

Recientemente, también se ha notificado que los receptores de glutamato/N-metil-D-aspartato (NMDAR) están implicados en la esquizofrenia. De hecho, esto se confirmó por la observación de que la administración de bloqueantes de NMDAR a voluntarios humanos es psicotomimética y la administración a pacientes con esquizofrenia exacerba los síntomas preexistentes. Por ejemplo, la administración sistémica de agonistas de mGluR del grupo II suprime los efectos conductuales inducidos por fenciclidina (PCP) y el aumento de la salida de glutamato. También se ha observado que la activación de mGluR del grupo II (mGluR2 y mGluR3) reduce la liberación de glutamato desde terminales nerviosas presinápticas, lo que sugiere que los agonistas de mGluR del grupo II pueden ser beneficiosos en el tratamiento de

la esquizofrenia. Véase, por ejemplo, Chavez-Noriega et al., Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders, 2002, 1, 261-281.

Aunque hay un gran interés en el desarrollo de fármacos de molécula pequeña que son activos en los sitios mGluR, los investigadores se enfrentan con la ausencia de moléculas potentes y selectivas. A pesar de esto, hay innumerables informes que destacan el gran interés en estas dianas terapéuticas potenciales. Véase, por ejemplo, Sabbatini y Micheli, Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(11):1593-1604.

Sin embargo, aún existe la necesidad de crear compuestos selectivos para un subtipo con respecto a otro de sitio de receptor metabotrópico de glutamato. Una estrategia que ha surgido recientemente implica el descubrimiento de moduladores alostéricos que no se unen al sitio de unión del glutamato. Un modulador alostérico sólo funciona si el agonista (glutamato) está presente en el sitio de unión ortostérico; de esta manera, un modulador alostérico sólo potenciará o bloqueará los efectos producidos por la presencia de un agonista, pero no tendrá actividad por sí mismo. Se cree que esta estrategia confiere una mayor especificidad a los efectos farmacológicos deseados porque afectan a la actividad fisiológica normal del agonista.

Además, aún hay un interés considerable en el desarrollo de compuestos de "tipo fármaco" de molécula pequeña que presenten mejor potencia y modulación de mGluR2 así como mejor penetración en el cerebro. También hay un interés en el desarrollo de moduladores de mGluR2 que carezcan de los efectos secundarios típicos que presentan compuestos antipsicóticos típicos y atípicos tales como, por ejemplo, síntomas extrapiramidales incluyendo discinesia tardía, aumento de peso, etc. También es de esperar que los moduladores alostéricos que presenten mejor selectividad de subtipo caractericen un mejor perfil de seguridad farmacológica. También se cree que un modulador selectivo de mGluR2 presentará eficacia sobre la disfunción cognitiva en pacientes con esquizofrenia, mejorando de esta manera la memoria de trabajo y síntomas positivos.

Todas las referencias descritas en la misma se incorporan en esta memoria como referencia en su totalidad.

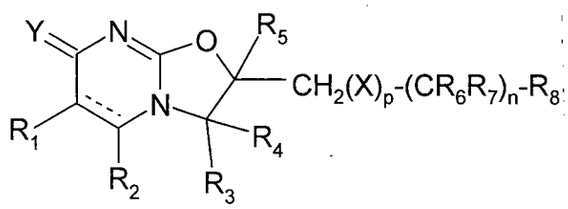
Por consiguiente, es un objeto de esta invención proporcionar una serie de dihidro y tetrahidro oxazolopirimidinonas sustituidas que son potentes moduladores de mGluR2.

También es un objeto de esta invención proporcionar procesos para la preparación de las dihidro y tetrahidro oxazolopirimidinonas sustituidas descritas en este documento.

Otros objetivos y un alcance mayor de la aplicabilidad de este documento invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que aparece a continuación.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Por lo tanto, de acuerdo con esta invención, se proporcionan compuestos de la fórmula I:



(I)

donde:

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

p es 0 ó 1;

n es un número entero de 0 a 3;

X es oxígeno, azufre o NR_{21}, donde R_{21} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

Y es oxígeno o azufre;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) de cadena lineal o ramificada, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), mono- o di-fluoroalcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfanil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfinil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfonil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfanil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfinil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfonil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfanil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfinil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfonil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), aril (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), aril (C_6,C_{10}) mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4), aril (C_6,C_{10}) mono- o difluoroalquiloxi (C_2-C_4), ariloxi (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilsulfanil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilsulfinil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilsulfonil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), mono- o difluorocicloalquil(C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_8)-alquilo(C_0-C_4), mono- o difluorocicloalquiloxi

(C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquil (C_3-C_8) mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_8) mono- o difluoroalquiloxi (C_2-C_4), cicloalquilsulfanil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquilsulfinil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquilsulfonil(C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), heteroarilalquilo (C_0-C_4), heteroaril mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4), heteroariloxialquilo (C_0-C_4), heteroariloxi mono- o difluoroalquilo (C_2-C_4), heteroarilsulfanilalquilo (C_0-C_4), heteroarilsulfinilalquilo (C_0-C_4), heteroarilsulfonilalquilo (C_0-C_4), alquilo (C_0-C_4) heterocíclico saturado, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4) heterocíclico saturado, heterocicliloxialquilo (C_0-C_4) saturado, heterocicliloxi mono- o di-fluoroalquilo (C_2-C_4) saturado, heterociclilsulfanilalquilo (C_0-C_4) saturado, heterociclilsulfinilalquilo (C_0-C_4), heterociclilsulfonilalquilo (C_0-C_4), $-CO_2R_{22}$ o $-CONR_{23}R_{24}$ donde R_{22}, R_{23} y R_{24} son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); y donde R_1 y R_2 están opcionalmente sustituidos adicionalmente;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_8) y aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4); o

R_3 y R_4 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico C_5-C_7 sustituido o sin sustituir;

R_5, R_6 y R_7 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_8);

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptanilo sustituido o sin sustituir, hexahidrofluorenilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, furanilo sustituido o sin sustituir, benzofuranilo sustituido o sin sustituir, tiofenilo sustituido o sin sustituir, benzotiofenilo sustituido o sin sustituir, indolilo sustituido o sin sustituir, benzotiazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, pirrolilo sustituido o sin sustituir, piridilo sustituido o sin sustituir, tetrahidroisoquinolinilo sustituido o sin

sustituir, tetrahidroquinolinilo sustituido o sin sustituir, isoquinolinilo sustituido o sin sustituir, quinolinilo sustituido o sin sustituir, tetrahidrodibenzofuranilo sustituido o sin sustituir y hexahidrodibenzofuranilo sustituido o sin sustituir;

donde dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en CF_3, OCF_3, halógeno, CN, SF_5, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, alquilsulfonilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, espirocicloalquilo (C_6-C_{16}) sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, heteroaril-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalcoxi (C_3-C_{10}) sustituido o sin sustituir, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, piperidinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, piperazinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, lactama (C_4-C_7) sustituido o sin sustituir, tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, tetrahidrofuranoil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, 1,3-dioxanilo sustituido o sin sustituir, 1,3-dioxolanilo sustituido o sin sustituir, alcoxietoxi (C_1-C_4), cicloalquiloxietoxi (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, ariloxietoxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir y heteroariloxietoxi sustituido o sin sustituir; donde

m es un número entero de 0 a 10;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3-C_8 sustituido o sin sustituir;

y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre los sustituyentes mencionados anteriormente.

El compuesto de fórmula I puede presentarse como una sal. También puede presentarse como un enantiómero, un estereoisómero, un tautómero o una mezcla racémica de los mismos. Todas estas formas son parte de esta invención.

Sin embargo, con la condición de que:

cuando ---- es un doble enlace, X e Y son oxígeno, p es 1, n es 0, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 son hidrógeno y R_2 es hidrógeno o metilo, entonces R_8 no sea 2-metilfenilo; y

cuando ---- es un doble enlace, X e Y son oxígeno, p es 1, n es 0 y R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 son hidrógeno entonces R_8 no sea fenilo.

Más específicamente, los siguientes compuestos se excluyen de esta invención:

2-(2-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

5-metil-2-(2-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

5-metil-2-fenoximetil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y

2-fenoximetil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

Además, diversas realizaciones de esta invención, que incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden diversos compuestos de esta invención así como su uso en el tratamiento de una diversidad de trastornos y/o patologías que se han descrito en este documento, también son parte de esta invención, y todas ellas se describen con detalle a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los términos, tal como se usan en la presente memoria, tienen los siguientes significados:

Como se usa en este documento, la expresión "alquilo (C_1-C_4)" incluye grupos metilo y etilo, y grupos propilo y butilo de cadena lineal o ramificada. Son grupos alquilo particulares metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y *terc*-butilo. Análogamente, la expresión "alquilo (C_1-C_{10})" incluye todos los grupos alquilo (C_1-C_4) como se ha descrito anteriormente y además incluye grupos pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo de cadena lineal o ramificada. Además, la expresión "alquilo (C_1-C_{20})" incluye todos los grupos alquilo de lineal o ramificada posibles que contienen de 1 a 20 átomos de carbono. Debe apreciarse particularmente que cualquiera de los grupos alquilo (C_1-C_4), grupos alquilo (C_1-C_{10}) o grupos alquilo (C_1-C_{20}) ramificados factibles conocidos en la técnica se incluyen por esta expresión. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi (C_1-C_4)" o "alcoxi (C_1-C_{10})", "tioalquilo (C_1-C_4)" o "tioalquilo (C_1-C_{10})", "alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4)" o "alcoxi (C_1-C_{10})-alquilo (C_1-C_{10})", "hidroxialquilo (C_1-C_4)" o "hidroxialquilo (C_1-C_{10})", "alquilcarbonilo (C_1-C_4)" o

"alquilcarbonilo (C_1-C_{10})", "alcoxicarbonil (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4)", "alcoxicarbonilo (C_1-C_4)", "aminoalquilo (C_1-C_4)", "alquilamino (C_1-C_4)", "alquilcarbamoil (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_6)", "dialquilcarbamoil (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4)" "mono- o di-alquilamino (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4)", "aminoalquilcarbonilo (C_1-C_4)" "difenilalquilo (C_1-C_4)", "fenilalquilo (C_1-C_4)", "fenilcarbonilalquilo (C_1-C_4)", "fenoxialquilo (C_1-C_4)" y "alquilsulfonilo (C_1-C_4)" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior. Análogamente, otras expresiones derivadas, tales como alcoxietoxi (C_1-C_4), deben interpretarse de acuerdo con lo anterior. Otra expresión derivada, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), se refiere a que uno o dos de los hidrógenos se reemplazan por flúor. Los ejemplos representativos de monofluoroalquilo (C_1-C_4) incluyen fluorometilo, 2-fluoro-et-1-ilo o 1-fluoro-et-1-ilo, 1-fluoro-1-metil-et-1-ilo, 2-fluoro-1-metil-et-1-ilo, 3-fluoro-prop-1-ilo y similares. Los ejemplos representativos de difluoroalquilo (C_1-C_4) incluyen difluorometilo, 2,2-difluoro-et-1-ilo, 1,2-difluoro-et-1-ilo o 1,1-difluoro-et-1-ilo, 1,2-difluoro-1-metil-et-1-ilo, 2,2-difluoro-1-metil-et-1-ilo, 1,3-difluoro-prop-1-ilo y similares.

Como se usa en este documento, la expresión "cicloalquilo (C_3-C_8)" incluye todos los radicales cíclicos conocidos. Los ejemplos representativos de "cicloalquilo" incluyen, sin ninguna limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares. Las expresiones derivadas tales como "cicloalcoxi", "cicloalquiloxi", "cicloalquiloxietoxi", "cicloalquilalquilo", "cicloalquilarilo" o "cicloalquilcarbonilo" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior. También debe apreciarse que la expresión "carbocíclico (C_5-C_8)" tiene el mismo significado que "cicloalquilo (C_5-C_8)".

Como se usa en este documento, la expresión "acilo (C_1-C_6)" tiene el mismo significado que "alcanoílo (C_1-C_6)", que también puede representarse estructuralmente como "R-CO-", donde R es un grupo alquilo (C_1-C_5) como se ha definido en este documento. Además, la expresión "alquilcarbonilo (C_1-C_5)" significa lo mismo que acilo (C_1-C_6). Específicamente, "acilo (C_1-C_6)" se refiere a formilo, acetilo o etanoílo, propanoílo, n-butanoílo, etc. Las expresiones derivadas tales como "aciloxi (C_1-C_6)" y "aciloxialquilo (C_1-C_6)" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior.

Como se usa en este documento, la expresión "lactama (C_4-C_7)" representa todas las amidas cíclicas (C_4-C_7) conocidas. Los ejemplos representativos de "lactama (C_4-C_7)" incluye azetidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona y azepan-2-ona.

Como se usa en este documento, la expresión "perfluoroalquilo (C_1-C_6)" se refiere a que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo se reemplazan por átomos de flúor.

Los ejemplos ilustrativos incluyen grupos trifluorometilo y pentafluoroetilo, y heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo y tridecafluorohexilo de cadena lineal o ramificada. La expresión derivada "perfluoroalcoxi (C_1-C_6)" debe interpretarse de acuerdo con lo anterior.

Como se usa en este documento, la expresión "mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4)" significa que cualesquiera de los grupos alquilo están sustituidos con uno o dos átomos de flúor. Tales ejemplos incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1-fluoropropilo, 1,1- o 1,2-difluoroetilo, 1,1-, 1,2- o 1,3-difluoropropilo, 1,1-, 1,2-, 1,3- o 1,4-difluorobutilo y así sucesivamente. Las expresiones derivadas, "mono- o di-fluoroalcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfanil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfinil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfonil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4)" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior. Sin embargo, en estas situaciones, el emplazamiento del átomo de flúor se hace importante. En general, se prefiere que no exista ningún átomo de flúor en el carbono siguiente al oxígeno, azufre, grupo sulfinilo o sulfonilo. Por lo tanto, por ejemplo, cuando el grupo genérico es mono- o difluoroetoximetilo, los ejemplos preferidos sólo incluyen 2-fluoro-etoximetilo o 2,2-difluoroetoximetilo y similares.

Como se usa en este documento mono o difluorocicloalquilo (C_3-C_8) significa que uno o dos de los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de flúor. Ejemplos representativos incluyen fluorociclohexilo, 1,2-, 2,2- o 1,3-difluorociclohexilo, fluorociclopentilo, 1,2-, 2,2- o 1,3-difluorociclopentilo y similares.

Como se usa en este documento, la expresión "arilo (C_6-C_{10})" se refiere a fenilo o naftilo sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos específicos de fenilo o naftilo sustituido incluyen o-, p-, m-tolilo, 1,2-, 1,3-, 1,4-xililo, 1-metilnaftilo, 2-metilnaftilo, etc. Las expresiones "fenilo sustituido" o "naftilo sustituido" también incluyen cualquiera de los posibles sustituyentes, como se define a continuación en esta memoria o uno conocido en la técnica. Las expresiones derivadas "ariloxi (C_6-C_{10})" y "ariloxietoxi (C_6-C_{10})" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior.

Como se usa en este documento, la expresión "aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4)" se refiere a que el grupo arilo (C_6-C_{10}) como se ha definido anteriormente está unido además a un grupo alquilo (C_1-C_4) como se ha definido en este documento. Los ejemplos representativos incluyen bencilo, feniletilo, 2-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo y similares. Análogamente, otra expresión derivada, "aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8)" debe interpretarse

de acuerdo con lo anterior. Los ejemplos representativos de dicha expresión incluyen, pero sin limitación, fenilciclopropilo, 1-naftilciclopropilo, fenilciclohexilo, 2-naftilciclopentilo y similares.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "heteroarilo" incluye todos los radicales aromáticos conocidos que contienen heteroátomos. Los radicales heteroarilo de 5 miembros representativos incluyen furanilo, tienilo o tiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y similares. Los radicales heteroarilo de 6 miembros representativos incluyen radicales piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares. Los ejemplos representativos de radicales heteroarilo bicíclicos incluyen benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolilo, bencimidazolilo, indazolilo, furopiridilo, tienopiridilo y radicales similares. Las expresiones derivadas "heteroariloxi" y "heteroariloxietoxi" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior.

Como se usa en este documento, la expresión "heterociclo" o "grupo heterocíclico saturado" incluyen todos los radicales cíclicos que contienen heteroátomos reducidos. Los radicales heterociclo de 5 miembros representativos incluyen tetrahidrofuranoílo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, 2-tiazolinilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidrooxazolilo y similares. Los radicales heterociclo de 6 miembros representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, 1,3-dioxanilo, tiomorfolinilo y similares. Otros radicales heterociclo diversos incluyen, sin limitación, aziridinilo, azepanilo, diazepanilo, diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo y triazocanilo y similares.

Como se usa en este documento, la expresión "grupo bicíclico (C_6-C_{13})" incluye todos los radicales bicíclicos conocidos. Los ejemplos representativos de "grupo bicíclico" incluyen, pero sin limitación, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[4.3.1]decano, biciclo[4.4.1]undecano, biciclo[5.4.1]dodecano y similares. Las expresiones derivadas tales como "bicicloalcoxi", "bicicloalquilalquilo", "bicicloalquilarilo" y "bicicloalquilcarbonilo" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a cloro (cloro), flúor (fluoro), bromo (bromo) y yodo (yodo).

Tal como se utiliza en este documento, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, tal como, por ejemplo, ratas, ratones, perros, gatos, cobayas y primates, tales como seres humanos.

Tal como se emplea en esta memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico, que se mezcla con el compuesto de este documento invención, con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación que se pueda administrar al paciente. Un ejemplo de este vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza de forma típica para la administración parenteral.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se usa en esta memoria, significa que las sales de los compuestos de este documento invención pueden usarse en preparaciones medicinales. Sin embargo, pueden resultar útiles otras sales en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácidos que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto de acuerdo con la invención, con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido salicílico, ácido cinámico, ácido 2-fenoxiacético, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido carbónico o ácido fosfórico. También pueden formarse sales de metales ácidas, como monohidrógeno-ortofosfato de sodio e hidrógeno-sulfato de potasio. Además, las sales formadas de esta manera pueden estar presentes como sales mono- o di-ácidas, y pueden existir en forma sustancialmente anhidra o pueden estar hidratadas. Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o de magnesio, y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

Como se emplea en esta memoria, el término "profármaco" tendrá el significado generalmente aceptado en la técnica. Dicha definición incluye un producto químico

farmacológicamente inactivo que cuando se metaboliza o se transforma químicamente por un sistema biológico tal como un sistema de mamífero, se convierte en una sustancia farmacológicamente activa.

La expresión "estereoisómeros" es un término general utilizado para todos los isómeros de las moléculas individuales que se diferencian sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Típicamente, incluye isómeros de imagen especular que normalmente se forman debido a al menos un centro asimétrico (enantiómeros). Cuando los compuestos según la invención tienen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros, y también algunas moléculas individuales pueden existir como isómeros geométricos (cis/trans). De forma similar, ciertos compuestos de esta invención pueden existir en una mezcla de dos o más formas estructuralmente diferenciadas que están en equilibrio rápido, que habitualmente se conocen como tautómeros. Los ejemplos representativos de tautómeros incluyen tautómeros ceto-enol, tautómeros fenol-ceto, tautómeros nitroso-oxima, tautómeros imina-enamina, etc. Debe entenderse que todos estos isómeros y sus mezclas en cualquier proporción se incluyen dentro del alcance de este documento invención.

El termino "solvato" tal como se emplea en esta memoria, significa un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto con una o más moléculas de disolvente. Igualmente, un "hidrato" significa un ion o molécula de soluto con una o más moléculas de agua.

En un sentido amplio, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En algunas de las realizaciones específicas que se describen en este documento, el término "sustituido" se refiere a sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_{20}), alquenilo (C_2-C_6), perfluoroalquilo (C_1-C_6), fenilo, hidroxi, -CO_2H, un éster, una amida, alcoxi (C_1-C_6), tioalquilo (C_1-C_6), perfluoroalcoxi (C_1-C_6), -NH_2, Cl, Br, I, F, CN, SF_5, -NH-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)$_2$, a menos que se indique otra cosa. Sin embargo, en estas realizaciones también puede utilizarse cualquier otro sustituyente adecuado conocido por el especialista en la técnica.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz para tratar la enfermedad, trastorno o afección mencionado.

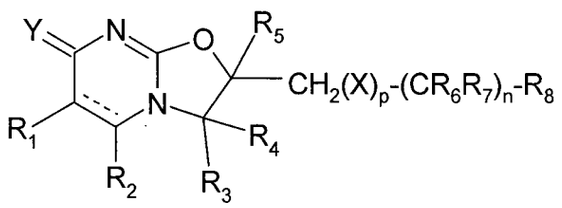
El término “tratar” se refiere a:

(i) prevenir una enfermedad, trastorno o afección para que no se produzca en un paciente que pueda estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero que aún no se le ha diagnosticado que lo tenga;

(ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y

(iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I:



(I)

donde:

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

p es 0 ó 1;

n es un número entero de 0 a 3;

X es oxígeno, azufre o NR_{21}, donde R_{21} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

Y es oxígeno o azufre;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) de cadena lineal o ramificada, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), mono- o di-fluoroalcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfanil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfinil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfonil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfanil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfinil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfonil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfanil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfinil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfonil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), aril (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), aril (C_6,C_{10}) mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4), aril (C_6,C_{10}) mono- o difluoroalquiloxi (C_2-C_4), ariloxi (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilsulfanil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4),

arilsulfinil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilsulfonil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), mono- o difluorocicloalquil(C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_8)-alquilo(C_0-C_4), mono- o difluorocicloalquiloxi (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquil (C_3-C_8) mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_8) mono- o difluoroalquiloxi (C_2-C_4), cicloalquilsulfanil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquilsulfinil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquilsulfonil(C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), heteroarilalquilo (C_0-C_4), heteroaril mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4), heteroariloxialquilo (C_0-C_4), heteroariloxi mono- o difluoroalquilo (C_2-C_4), heteroarilsulfanilalquilo (C_0-C_4), heteroarilsulfinilalquilo (C_0-C_4), heteroarilsulfonilalquilo (C_0-C_4), alquilo (C_0-C_4) heterocíclico saturado, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4) heterocíclico saturado, heterocicliloxialquilo (C_0-C_4) saturado, heterocicliloxi mono- o di-fluoroalquilo (C_2-C_4) saturado, heterociclilsulfanilalquilo (C_0-C_4) saturado, heterociclilsulfinilalquilo (C_0-C_4), heterociclilsulfonilalquilo (C_0-C_4), $-CO_2R_{22}$ o $-CONR_{23}R_{24}$ donde R_{22}, R_{23} y R_{24} son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); y donde R_1 y R_2 están opcionalmente sustituidos adicionalmente;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_8) y aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4); o

R_3 y R_4 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico C_5-C_7 sustituido o sin sustituir;

R_5, R_6 y R_7 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_8);

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptanilo sustituido o sin sustituir, hexahidrofluorenilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, furanilo sustituido o sin sustituir, benzofuranilo sustituido o sin sustituir, tiofenilo sustituido o sin sustituir, benzotiofenilo sustituido o sin

sustituir, indolilo sustituido o sin sustituir, benzotiazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, pirrolilo sustituido o sin sustituir, piridilo sustituido o sin sustituir, tetrahidroisoquinolinilo sustituido o sin sustituir, tetrahidroquinolinilo sustituido o sin sustituir, isoquinolinilo sustituido o sin sustituir, quinolinilo sustituido o sin sustituir, tetrahidrodibenzofuranilo sustituido o sin sustituir y hexahidrodibenzofuranilo sustituido o sin sustituir;

donde dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en CF_3, OCF_3, halógeno, CN, SF_5, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, alquilsulfonilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, espirocicloalquilo (C_6-C_{16}) sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, heteroaril-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalcoxi (C_3-C_{10}) sustituido o sin sustituir, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, piperidinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, piperazinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, lactama (C_4-C_7) sustituido o sin sustituir, tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, tetrahidrofuranoil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, 1,3-dioxanilo sustituido o sin sustituir, 1,3-dioxolanilo sustituido o sin sustituir, alcoxietoxi (C_1-C_4), cicloalquiloxietoxi (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, ariloxietoxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir y heteroariloxietoxi sustituido o sin sustituir; donde

m es un número entero de 0 a 10;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3-C_8 sustituido o sin sustituir;

y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre los sustituyentes mencionados anteriormente.

El compuesto de fórmula I puede presentarse como una sal. También puede presentarse como un enantiómero, un estereoisómero, un tautómero o una mezcla racémica de los mismos. Todas estas formas son parte de esta invención.

Sin embargo, con la condición de que:

cuando ---- es un doble enlace, X e Y son oxígeno, p es 1, n es 0, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 son hidrógeno y R_2 es hidrógeno o metilo, entonces R_8 no sea 2-metilfenilo;

cuando ---- es un doble enlace, X e Y son oxígeno, p es 1, n es 0 y R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 son hidrógeno, entonces R_8 no sea fenilo. y

cuando ---- es un enlace sencillo, X e Y son oxígeno, p es 1, n es 0, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 son hidrógeno y R_2 es hidrógeno o metilo, entonces R_8 no sea fenilo.

Más específicamente, los siguientes compuestos se excluyen de esta invención:

2-(2-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

5-metil-2-(2-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

5-metil-2-fenoximetil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y

2-fenoximetil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

Los compuestos que se excluyen de esta invención son conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, Forfar et. al., J. Heterocyclic Chem, 38, 823-827 (2001) describe dos de los compuestos excluidos anteriormente. Los otros tres compuestos excluidos se describen por Forfar et. al., Arch. Pharm. (Weinheim), 323, 905-909 (1990). Estas dos referencias se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

Como también se ha indicado anteriormente, diversos sustituyentes según se han definido para la fórmula (I) pueden estar sustituidos opcionalmente por cualquiera de los sustituyentes conocidos en la técnica, algunos de los cuales se describen genéricamente en este documento y se enumeran unos pocos de los sustituyentes específicos a modo de ejemplos específicos. Más particularmente, diversos R_1 y R_2 como se describen en este documento, pueden estar sustituidos opcionalmente adicionalmente con uno o más sustituyentes como se ha descrito en este documento.

En una realización de esta invención, el compuesto de fórmula (I) de esta invención tiene los siguientes sustituyentes:

---- es un doble enlace;

p es 1;

n es 0;

X e Y son oxígeno;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), mono- o di-fluoroalcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilo (C_6-C_{10}), aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4) o $-CO_2C_2H_5$;

R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno;

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptanilo sustituido o sin sustituir, hexahidrofluorenilo sustituido o sin sustituir y ciclohexilo sustituido o sin sustituir; donde

dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en CF_3, OCF_3, SF_5, flúor, cloro, bromo, CN, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalcoxi (C_3-C_{10}) sustituido o sin sustituir, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir y tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir; donde

m es un número entero de 0 a 2;

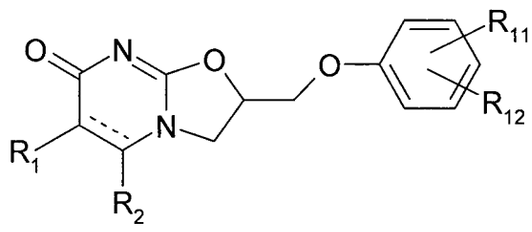
R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir;

Como se ha indicado anteriormente, los sustituyentes del resto R_8 pueden ser cualquiera de los sustituyentes reconocidos como adecuados en la técnica, incluyendo los

restos específicos enumerados para el grupo R_8 anterior. Además, esta realización de la invención incluye un compuesto de fórmula (I) en forma de sal, así como también puede estar presente en cualquier forma estereoisomérica, incluyendo un enantiómero, estereoisómero o tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

En otra realización, el compuesto de esta invención puede representarse por la fórmula II:



(II)

donde:

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), mono- o di-fluoroalcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilo (C_6-C_{10}), aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4), fenilsulfanilalquilo (C_0-C_4), fenilsulfinilalquilo (C_0-C_4), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4) o $-CO_2C_2H_5$;

R_{11} y R_{12} son iguales o diferentes y se seleccionan, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, CF_3, OCF_3, SF_5, flúor, cloro, bromo, CN, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalcoxi (C_3-C_{10}) sustituido o sin sustituir, tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir y heteroariloxi sustituido o sin sustituir; y donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

De nuevo, los sustituyentes de algunos de los grupos indicados para R_{11} y R_{12} pueden ser iguales que los indicados para R_{11} y R_{12} o puede usarse cualquiera de los sustituyentes reconocidos como adecuados en la técnica como se ha descrito en este documento. Por ejemplo, dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_{10}) de cadena lineal o ramificada, fenilo, indanilo e imidazolilo. El compuesto de fórmula (II) puede estar presente en forma de una sal. Además, esta invención incluye un enantiómero, estereoisómero o un tautómero, o una mezcla racémica del compuesto de fórmula (II).

Como ejemplos específicos del compuesto de fórmula (II), pueden enumerarse los siguientes compuestos, pero sin limitación.

2-(4-isopropil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-(3-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-(3,4-dimetil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-isopropil-3-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-terc-butil-2-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(2,4-di-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-[4-(1-fenil-etil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-[2-cloro-4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo [3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-bromo-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-cloro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-fluoro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(3,4-difluoro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-cloro-4-(7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetoxi)-benzonitrilo;

2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(3-trifluorometoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(3,4-dimetoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclopentil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-[4-(4,4-dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-[4-(3,3-dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-[4-(4-terc-butil-ciclohexil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;
2-(bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;
2-(4-indan-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-triciclo[3.3.1.13,7]decan-2-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;
2-(4-imidazol-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-(1-fenil)-ciclohexil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-terc-butil-fenoximetil)-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metilsulfanil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-6-bencenosulfonil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
6-bencenosulfinil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfonil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfinil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-fenilsulfanilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-5-bencenosulfonilmetil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etanosulfonilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

Todos los compuestos enumerados anteriormente también pueden estar presentes en forma de una sal, así como en forma de un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos; siendo todos ellos parte de esta invención.

Más específicamente, los siguientes compuestos se enumeran como compuestos de fórmula (II):

2-[4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-(4-isopropil-3-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-[4-(1-fenil-etil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclopentil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(4,4-dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(4-terc-butil-ciclohexil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-(4-indan-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-3,5-dimetil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[3-metil-4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-isopropil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-(2-metoxi-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5,6-dietil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-fenilsulfanil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-hidroximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-ciclohexil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4'-propil-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(2',3'-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4'-etoxi-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(2'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etilsulfanilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-terc-butil-fenoximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetilo)-5-fluorometilo-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-terc-butil-fenoximetil)-5-metoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-terc-butil-fenoximetil)-5-fluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-terc-butil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

Como se ha indicado anteriormente, cualquiera de los compuestos enumerados anteriormente puede existir en forma de una sal o en forma de un enantiómero, estereoisómero o tautómero, o una mezcla racémica de los mismos; siendo todos ellos parte de esta invención.

En otra realización, como ejemplos de isómeros estereoespecíficos, pueden enumerarse los siguientes compuestos incluidos por el compuesto de fórmula (II):

2(S)-(4-bromo-fenoximetil)-2,3(S)-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2(S)-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2(S)-(4-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benciloxi]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2(S)-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(*S*)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-3-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-[4-(3,3-dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-[4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexiloxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-fenoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-terc-butiloxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(*S*)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(2S,6R)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(2S,6S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(2S,6R)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(2S,6S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(*S*)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-propil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-fenil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-[4-(4-terc-butil-fenoxi)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
éster etílico del ácido (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidina-5-carboxílico;
(S)-2-[4-(4-ciclohexil-fenoxi)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-etil-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-pentafluoroazufre-benciloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-etil-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-3-isopropil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-3-etil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-ciclopropil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-n-butil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-ciclopentil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-isobutil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-fluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-metoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-(1-fluoro-1-metil-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-fluorometil-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-metoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-butil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-ciclopentil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-5-metil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-5-etil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-5-fluorometil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-5-metoximetil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-[4-(4-isopropil-fenoxi)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-ciclopropil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-isobutil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y

(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

De nuevo, todos los compuestos enumerados anteriormente pueden existir en forma de una sal, como se ha descrito en este documento, que forma parte de esta invención.

En otra realización, otros ejemplos específicos de isómeros estereoespecíficos dentro del alcance del compuesto de fórmula (II), pero sin limitación, son los siguientes:

2(R)-(4-bromo-fenoximetil)-2,3(R)-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

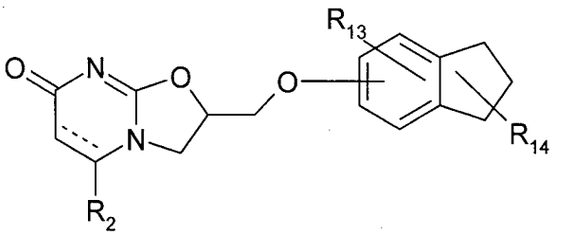
2(R)-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2(R)-(4-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y

2(R)-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

De nuevo, todos estos compuestos pueden existir en una diversidad de formas de sal diferentes, como se ha descrito en este documento, y siendo estas sales parte de esta invención.

En otra realización, el compuesto de esta invención puede representarse por la fórmula III:



(III)

donde:

---- es un doble enlace;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

si R_{13} está unido al anillo aromático, entonces

R_{13} es hidrógeno, CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o alcoxi (C_1-C_4);

si R_{13} y R_{14} están los dos unidos al anillo saturado, entonces

R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o fenil-$(CR_9R_{10})_m$; o

R_{13} y R_{14} tomados junto con el átomo de carbono o los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3-C_6 sustituido o sin sustituir; y donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

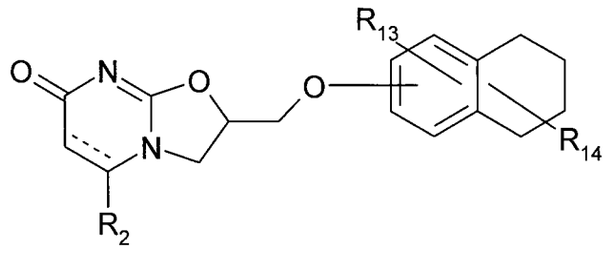
Como se ha indicado anteriormente, los sustituyentes de algunos de los grupos indicados para R_{13} y R_{14} pueden ser iguales que los indicados para R_{13} y R_{14} o puede usarse cualquiera de los sustituyentes reconocidos como adecuados en la técnica como se ha descrito en este documento. Por ejemplo, dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_{10}) de cadena lineal o ramificada y fenilo. El compuesto de fórmula (III) también puede estar presente en forma de una sal. Además, el compuesto de fórmula (III) puede estar presente como un enantiómero, estereoisómero o tautómero específico, o como una mezcla racémica; siendo todas estas formas parte de esta invención.

Como un ejemplo específico del compuesto de fórmula (III), pero sin limitación, se enumera el siguiente compuesto:

2-(indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

El compuesto anterior puede presentarse en forma de una sal o como un enantiómero, estereoisómero o tautómero, o como una mezcla racémica.

En otra realización de esta invención, el compuesto de esta invención puede representarse por la fórmula IV:



(IV)

donde:

---- es un doble enlace;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

si R_{13} está unido al anillo aromático, entonces

R_{13} es hidrógeno, CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o alcoxi (C_1-C_4);

si R_{13} y R_{14} están los dos unidos al anillo saturado, entonces

R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o fenil-$(CR_9R_{10})_m$; o

R_{13} y R_{14} tomados junto con el átomo de carbono o los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3-C_6 sustituido o sin sustituir; y donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

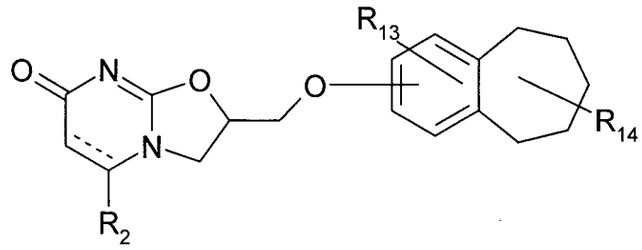
Los sustituyentes de algunos de los grupos indicados para R_{13} y R_{14} pueden ser iguales que los indicados para R_{13} y R_{14} o también puede usarse cualquiera de los sustituyentes reconocidos como adecuados en la técnica como se ha descrito en este documento. Por ejemplo, dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo

(C_1-C_{10}) de cadena lineal o ramificada y fenilo. El compuesto de fórmula (IV) también puede estar presente en forma de una sal. Además, el compuesto de fórmula (IV) puede estar presente como un enantiómero, estereoisómero o tautómero específico, o como una mezcla racémica; siendo todas estas formas parte de esta invención.

Como un ejemplo específico del compuesto de fórmula (IV), pero sin limitación, se enumera el siguiente compuesto:

2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona. El compuesto anterior puede presentarse en forma de una sal o como un enantiómero, estereoisómero o tautómero, o como una mezcla racémica.

En otra realización más, el compuesto de esta invención se representa por la fórmula V:



(V)

donde:

---- es un doble enlace;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

si R_{13} está unido al anillo aromático, entonces

R_{13} es hidrógeno, CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o alcoxi (C_1-C_4);

si R_{13} y R_{14} están los dos unidos al anillo saturado, entonces

R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o fenil-$(CR_9R_{10})_m$; o

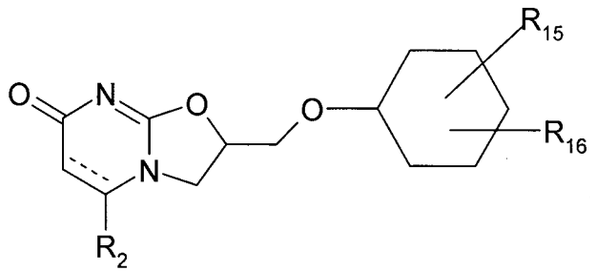
R_{13} y R_{14} tomados junto con el átomo de carbono o los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3-C_6 sustituido o sin sustituir; y donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

Los sustituyentes de algunos de los grupos indicados para R_{13} y R_{14} pueden ser iguales que los indicados para R_{13} y R_{14} o también puede usarse cualquiera de los sustituyentes reconocidos como adecuados en la técnica como se ha descrito en este documento. Por ejemplo, dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_{10}) de cadena lineal o ramificada y fenilo. El compuesto de fórmula (V) también puede estar presente en forma de una sal. Además, el compuesto de fórmula (V) puede estar presente como un enantiómero, estereoisómero o tautómero específico, o como una mezcla racémica; siendo todas estas formas parte de esta invención.

En otra realización, el compuesto de esta invención se representa por la fórmula VI:



(VI)

donde:

---- es un doble enlace;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13})sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, piperidinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, piperazinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir y heteroariloxi sustituido o sin sustituir; y donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

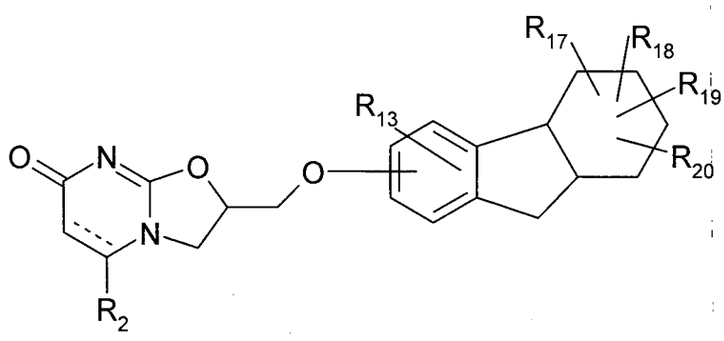
Los sustituyentes de algunos de los grupos indicados para R_{15} y R_{16} pueden ser iguales que los indicados para R_{15} y R_{16} o también puede usarse cualquiera de los sustituyentes reconocidos como adecuados en la técnica como se ha descrito en este documento. Por ejemplo, dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_{10}) de cadena lineal o ramificada y fenilo. El compuesto de fórmula (VI) también puede estar presente en forma de una sal. Además, el compuesto de fórmula (VI) puede estar presente como un enantiómero, estereoisómero o tautómero específico, o como una mezcla racémica; siendo todas estas formas parte de esta invención.

Como un ejemplo específico del compuesto de fórmula (VI), pero sin limitación, se enumera el siguiente compuesto:

2-(4-terc-butil-ciclohexiloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

El compuesto anterior puede presentarse en forma de una sal o como un enantiómero, estereoisómero o tautómero, o como una mezcla racémica.

En una realización, el compuesto de esta invención se representa por la fórmula VII:



(VII)

donde:

---- es un doble enlace;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

si R_{13} está unido al anillo aromático, entonces

R_{13} es hidrógeno, CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o alcoxi (C_1-C_4);

si R_{13} está unido al anillo saturado, entonces

R_{13} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o fenil-$(CR_9R_{10})_m$; y donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); y

R_{17}, R_{18}, R_{19} y R_{20} son iguales o diferentes y se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

El compuesto de fórmula (VII) también puede estar presente en forma de una sal. Además, el compuesto de fórmula (VII) puede estar presente como un enantiómero, estereoisómero o tautómero específico, o como una mezcla racémica; siendo todas estas formas parte de esta invención.

Como un ejemplo específico del compuesto de fórmula (VII), pero sin limitación, se enumeran los siguientes compuestos:

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

Los compuestos anteriores pueden presentarse en forma de una sal o como un enantiómero, estereoisómero o tautómero, o como una mezcla racémica.

En otra realización más de esta invención, el compuesto de fórmula (I) tiene los siguientes sustituyentes:

---- es un doble enlace;

p es 1;

n es 0;

X e Y son oxígeno;

R_1, R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo sustituido o sin sustituir, benzofuranilo sustituido o sin sustituir, tiofenilo sustituido o sin sustituir, benzotiofenilo sustituido o sin sustituir, indolilo sustituido o sin sustituir, benzotiazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, pirrolilo sustituido o sin sustituir, piridilo sustituido o sin sustituir, tetrahidroisoquinolinilo sustituido o sin sustituir, tetrahidroquinolinilo sustituido o sin sustituir, isoquinolinilo sustituido o sin sustituir, quinolinilo

sustituido o sin sustituir, tetrahidrodibenzofuranilo sustituido o sin sustituir y hexahidrodibenzofuranilo sustituido o sin sustituir; donde

dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, CN, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, alquilsulfonilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, piperidinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, piperazinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir y tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir; donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir;

El compuesto de fórmula (I) de esta realización también puede estar presente en forma de una sal. Además, el compuesto de fórmula (I) de esta realización puede estar presente como un enantiómero, estereoisómero o tautómero específico, o como una mezcla racémica; siendo todas estas formas parte de esta invención.

Como ejemplos específicos del compuesto de fórmula (I) de esta realización, se enumeran, pero sin limitación, los siguientes compuestos:

2-(1H-indol-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(6-ciclohexil-piridin-3-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(benzotiazol-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; (S)-2-(6-terc-butil-benzotiazol-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(2,5-difenil-tiazol-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-dibenzofuran-3-il-oximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-il-oximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(benzo[b]tiofen-6-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(2-p-tolil-benzo[b]tiofen-6-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a] pirimidin-7-ona;

2-[2-(4-etil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo [3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[2-(4-isopropil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo [3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[2-(4-propil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-[2-(4-terc-butil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo [3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

Como ya se ha indicado anteriormente, cuando sea posible, los compuestos anteriores pueden presentarse en forma de una sal o en forma de un enantiómero, estereoisómero o tautómero, o como una mezcla racémica de los mismos.

En otra realización de esta invención, el compuesto de fórmula (I) tiene los siguientes sustituyentes:

---- es un doble enlace;

p es 0 ó 1;

n es 0 ó 1;

Y es oxígeno o

X es oxígeno o NR_{21}, donde R_{21} es hidrógeno;

R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 son hidrógeno;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptanilo sustituido o sin sustituir, hexahidrofluorenilo sustituido o sin sustituir y ciclohexilo sustituido o sin sustituir; donde

dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, CN, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, alquilsulfonilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, piperidinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, piperazinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir y tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir; donde

m es un número entero de 0 a 3;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir;

El compuesto de fórmula (I) de esta realización también puede estar presente en forma de una sal. Además, el compuesto de fórmula (I) de esta realización puede estar presente como un enantiómero, estereoisómero o tautómero específico, o como una mezcla racémica; siendo todas estas formas parte de esta invención.

Como ejemplos específicos del compuesto de fórmula (I) de esta realización, se enumeran, pero sin limitación, los siguientes compuestos:

2-benciloximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

3-(4-terc-butil-benciloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-benciloximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[2-(4-ciclohexil-fenil)-etil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y

2-[(4-ciclohexil-fenilamino)-metil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

Como ya se ha indicado anteriormente, cuando sea posible, los compuestos anteriores pueden presentarse en forma de una sal o en forma de un enantiómero, estereoisómero o tautómero, o como una mezcla racémica de los mismos.

Finalmente, en otra realización de esta invención, el compuesto de fórmula (I) tiene los siguientes sustituyentes:

---- es un doble enlace;

p es 1;

n es 0;

X es azufre;

Y es oxígeno;

R_1, R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptanilo sustituido o sin sustituir, hexahidrofluorenilo sustituido o sin sustituir y ciclohexilo sustituido o sin sustituir; donde

dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, CN, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, alquilsulfonilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, piperidinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, piperazinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir y tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir; donde

m es un número entero de 0 a 3;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir;

El compuesto de fórmula (I) de esta realización también puede estar presente en forma de una sal. Además, el compuesto de fórmula (I) de esta realización puede estar presente como un enantiómero, estereoisómero o tautómero específico, o como una mezcla racémica; siendo todas estas formas parte de esta invención.

Como un ejemplo específico del compuesto de fórmula (I) de esta realización, se enumera, pero sin limitación, el siguiente compuesto:

2-(4-terc-butil-fenilsulfanilmetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

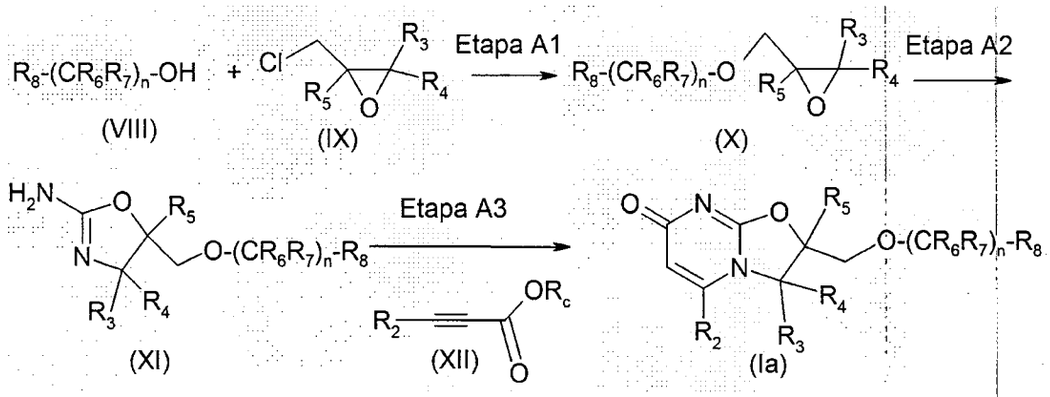
Como ya se ha indicado anteriormente, el compuesto anterior puede presentarse en forma de una sal o en forma de un enantiómero, estereoisómero o tautómero, o como una mezcla racémica de los mismos.

Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. De forma específica, varios de los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de esta invención se conocen o se pueden adquirir en el mercado. Los compuestos de esta invención y varios de los compuestos precursores también pueden prepararse mediante métodos utilizados para preparar compuestos similares, como se indica en la bibliografía, y como se describe a continuación en este documento.

Más específicamente, los compuestos descritos en este documento pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes procedimientos de los Esquemas A-C, donde n, p, X, Y, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 son como se han definido para la Fórmula I a menos que se indique otra cosa. Los Esquemas G y H ilustran otros enfoques para la síntesis de compuestos de fórmula I, donde por simplicidad, algunos de los sustituyentes se muestran como hidrógeno. Varios intermedios usados en la preparación del compuesto de fórmula (I) son conocidos y pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos por el especialista en la técnica. Otros intermedios son nuevos, y pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en este documento (Esquemas D-F) o por cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica.

El Esquema A ilustra un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que p es 1, R_1 es hidrógeno, ---- es un doble enlace, y X e Y son oxígeno. Como se ha indicado, el alcohol de partida de fórmula (VIII) está disponible en la técnica o puede prepararse por una diversidad de procedimientos sintéticos, algunos de los cuales se describen con detalle a continuación en los Esquemas D-F.

Esquema A



En la Etapa A1, Esquema A, el alcohol, VIII se hace reaccionar con epiclorohidrina de fórmula (IX) en un disolvente y en condiciones de reacción adecuadas. En general, la reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada. Los ejemplos de bases incluyen sales carbonato de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio así como hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de cesio. Sin embargo, pueden emplearse en esta reacción otras bases tales como sales carbonato de metales alcalinotérreos, tales como carbonato de bario o cualquier otra base adecuada, o una mezcla de bases. La reacción puede realizarse en cualquiera de diversos disolventes orgánicos, tales como acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMAC) y similares, o una mezcla de disolventes, como se ha indicado en este documento. La reacción también puede realizarse usando agua como disolvente. En general, la reacción se realiza a la temperatura ambiente o a una temperatura superior, incluyendo la temperatura de reflujo del disolvente. En general, la reacción se realiza en el intervalo de temperaturas de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 150°C, dependiendo del punto de ebullición del disolvente y/o de la mezcla de disolventes empleada. También debe apreciarse que las reacciones de adición nucleófila que se ilustran en la Etapa A1, Esquema A, pueden realizarse más convenientemente con un alcohol de fórmula (VIII) y un oxirano de fórmula (IX) en la que R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno. Sin embargo, un especialista en la técnica apreciará fácilmente que pueden realizarse reacciones similares con otros sustituyentes, como se describe en este documento, usando diversas modificaciones que están disponibles en la técnica y/o usando otros procedimientos conocidos en la técnica.

En el Esquema A, Etapa A2, el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con un compuesto de cianamida adecuado para formar una oxazolilamina de fórmula (XI) en un

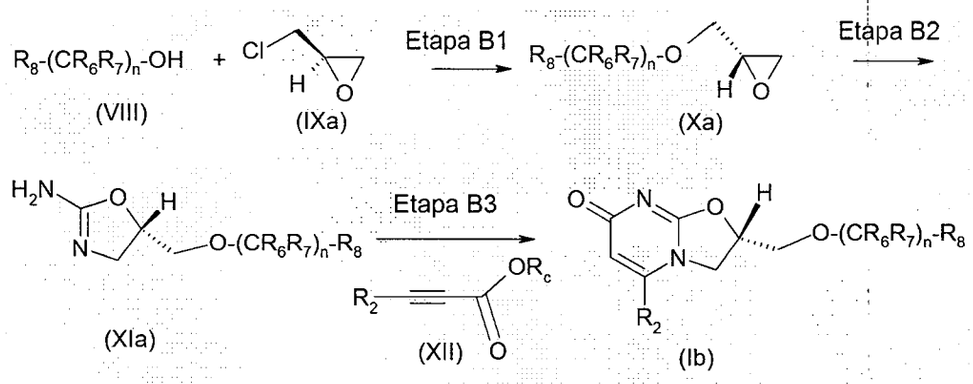
disolvente adecuado. En esta reacción puede emplearse cualquiera de los compuestos de cianamida conocidos que reacciona con un epóxido para formar oxazolilaminas. Las cianamidas adecuadas para este propósito incluyen, pero sin limitación, hidrogenocianamida sódica, hidrogenocianamida de litio, hidrogenocianamida potásica, hidrogenocianamida de cesio y similares. En general, la reacción puede realizarse en disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, isopropanol y similares, o una mezcla de los mismos. La reacción se realiza adicionalmente a una temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente a la temperatura ambiente o a una temperatura superior.

En el Esquema A, Etapa A3, la oxazolilamina de fórmula (XI) se hace reaccionar finalmente con un éster alquinoico α,β-insaturado de fórmula (XII), en la que R_c es alquilo (C_1-C_4), para formar el compuesto de fórmula (Ia) en la que p es 1, R_1 es hidrógeno, ---- es un doble enlace, y X e Y son O. Esta reacción puede realizarse de nuevo usando cualquiera de los procedimientos conocidos por un especialista en la técnica. Típicamente, tal reacción de adición se realiza en un disolvente alcohólico adecuado, tal como metanol, etanol o isopropanol, o una mezcla de los mismos. Tales reacciones de adición también pueden realizarse usando el éster alquinoico α,β-insaturado de fórmula (XII) por sí mismo como disolvente. En general, la reacción se realiza en condiciones de temperatura ambiente o a una temperatura superior. Más generalmente, la reacción se realiza a la temperatura de reflujo del disolvente. Sin embargo, también pueden emplearse temperaturas superiores a la temperatura ambiente que implican calentamiento con un horno microondas para realizar esta reacción a una temperatura que varía de aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C. Otros compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de manera similar usando materiales de partida apropiados. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la que X es azufre puede prepararse partiendo del compuesto de mercapto correspondiente de fórmula (VIII). Análogamente, un compuesto de fórmula (I) en la que Y es azufre puede prepararse empleando éster del ácido alquinoico tio-α,β-insaturado.

El Esquema B ilustra la preparación de un compuesto estereoespecífico de fórmula (Ib). Por lo tanto, de acuerdo con el Esquema B, los compuestos de fórmula (I) en la que p es 1, X e Y son oxígeno y R_1, R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno, se preparan usando condiciones de reacción estereoespecíficas. Primero, el oxirano estereoespecífico de fórmula (Xa) se prepara partiendo de un oxirano estereoespecífico de fórmula (IXa). De nuevo, como se ha ilustrado, tales reacciones estereoespecíficas pueden realizarse más convenientemente usando alcoholes

de fórmula (VIII) en la que n = 0, y oxiranos de fórmula (IXa). En la Etapa B1, Esquema B, el enantiómero (S) del oxirano de fórmula (Xa) puede formarse partiendo del enantiómero (R) del oxirano de fórmula (IXa) en una reacción de sustitución estereoespecífica haciéndolo reaccionar con un alcohol de fórmula (VIII). En general, tales reacciones de sustitución estereoespecífica dan como resultado una proporción enantiomérica de aproximadamente 60:40 a 70:30. Sin embargo, actualmente se ha descubierto de manera sorprendente que la proporción enantiomérica en exceso de aproximadamente 99:1 puede formarse usando un disolvente adecuado, tal como acetona, a una temperatura de reacción comprendida en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C. La pureza enantiomérica de los compuestos se mide por cromatografía líquida quiral de alta resolución (HPLC) o por cualquier otro método conocido en la bibliografía. El enantiómero (R) de fórmula (X) puede formarse de manera similar partiendo del enantiómero (S) de fórmula (IX). El oxirano enantiomérico (S) estereoespecífico de la fórmula (Xa) obtenido de esta manera puede convertirse después en el compuesto enanitomérico (S) estereoespecífico de fórmula (Ib) siguiendo los procedimientos que se han resumido anteriormente en el Esquema A, formando primero la oxazolilamina enantiomérica (S) estereoespecífica de fórmula (XIa) en la Etapa B2, que posteriormente se convierte en el compuesto de fórmula (Ib) en la Etapa B3 por reacción con un éster del ácido α,β-alquinoico adecuado de fórmula (XII), en la que R_c es alquilo (C_1-C_4).

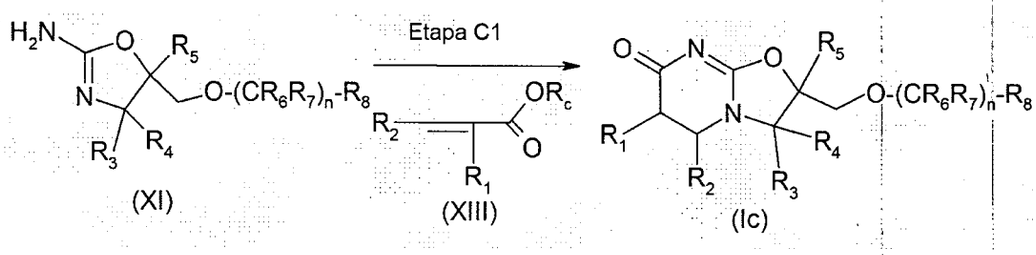
Esquema B



El Esquema C ilustra una preparación del compuesto de fórmula (Ic) en la que ---- es un enlace sencillo. La oxazolilamina de fórmula (XI) formada en la Etapa A2 del Esquema A se hace reaccionar con el éster del ácido alquenoico α,β-insaturado de fórmula (XIII), en la que R_c es alquilo (C_1-C_4), para formar un compuesto de fórmula (Ic). Esta reacción puede realizarse por cualquiera de los procedimientos conocidos en la bibliografía.

En general, tales reacciones se realizan en un disolvente alcohólico, como se ha descrito anteriormente en este documento en el Esquema A, Etapa A3. De nuevo, como se ha indicado anteriormente, el éster del ácido alquenoico α,β-insaturado de fórmula (XIII) puede usarse por sí mismo como disolvente.

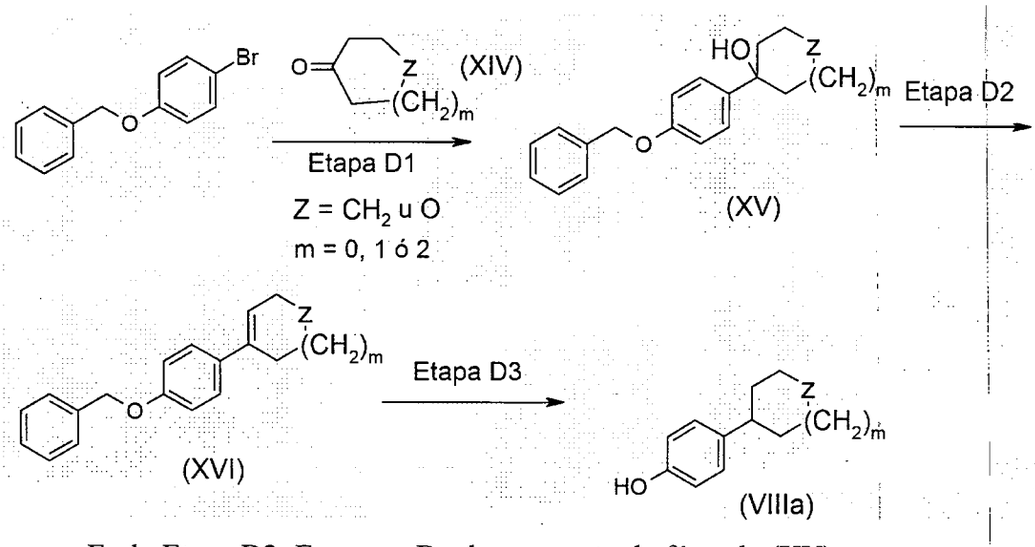
Esquema C



Finalmente, los Esquemas D a F ilustran la preparación de algunos de los alcoholes de partida en los que n es 0 y R_8 es un grupo fenilo sustituido. Por lo tanto, los Esquemas D a F describen la síntesis de una diversidad de fenoles que pueden usarse como alcoholes de partida de fórmula (VIII).

Por ejemplo, el Esquema D ilustra la preparación de fenoles de fórmula (VIIIa) empleando 4-benciloxi-bromo-benceno como material de partida. En la Etapa D1, Esquema D, se convierte primero 4-benciloxi-bromo-benceno en un reactivo de Grignard por reacción con magnesio que después se hace reaccionar con una cetona cíclica de fórmula (XIV), en la que Z = CH_2 u oxígeno y m = 0, 1 ó 2, para formar un compuesto de fórmula (XV). La reacción de Grignard se realiza generalmente en un disolvente etéreo, tal como tetrahidrofurano (THF) o éter dietílico. El reactivo de Grignard formado de esta manera se hace reaccionar después con una cetona cíclica de fórmula (XIV), que da como resultado un alcohol de fórmula (XV).

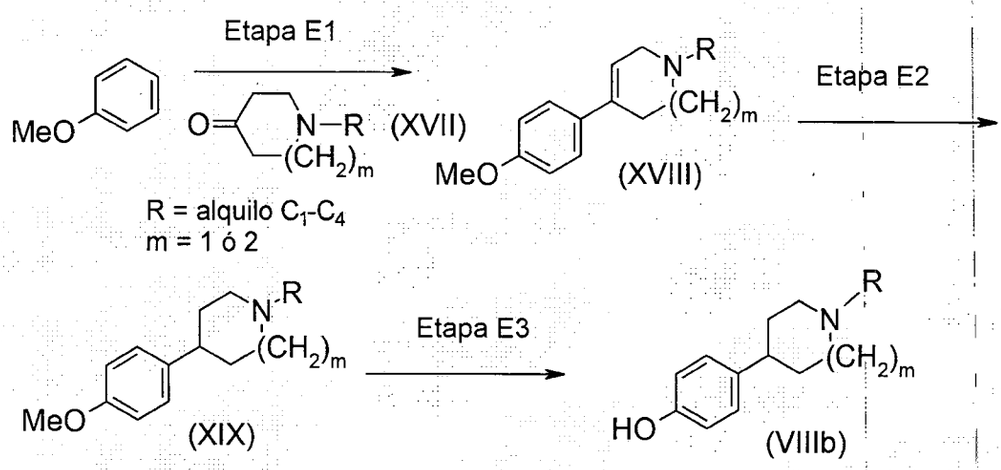
Esquema D



En la Etapa D2, Esquema D, el compuesto de fórmula (XV) se somete a una reacción de deshidratación en condiciones de reacción adecuadas para formar un compuesto de fórmula (XVI). Tales reacciones de deshidratación se realizan generalmente en un disolvente alcohólico, tal como etanol, en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido clorhídrico. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de reacción comprendida en el intervalo de aproximadamente una temperatura por debajo de la temperatura ambiente a la temperatura ambiente. Por ejemplo, puede emplearse un intervalo de temperaturas de aproximadamente 30°C a aproximadamente 60°C. Finalmente, en la Etapa D3, Esquema D, el compuesto de fórmula (XVI) se somete a una reacción de escisión reductora para formar el compuesto fenólico sustituido de fórmula (XIIIa). Las reacciones de escisión reductora pueden realizarse usando cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, tal escisión reductora puede realizarse empleando un catalizador de hidrogenación, tal como paladio sobre carbono activado en una atmósfera de hidrógeno.

El Esquema E ilustra otro método preparativo para la preparación de un compuesto fenólico sustituido de fórmula (VIIIb), que también puede usarse como alcohol de partida en la síntesis de compuestos de fórmula (I). El compuesto fenólico de fórmula (VIIIb) está sustituido principalmente con un heterociclo de nitrógeno, que puede sintetizarse fácilmente mediante una sustitución electrófila de anisol en condiciones ácidas, como se muestra en el Esquema E.

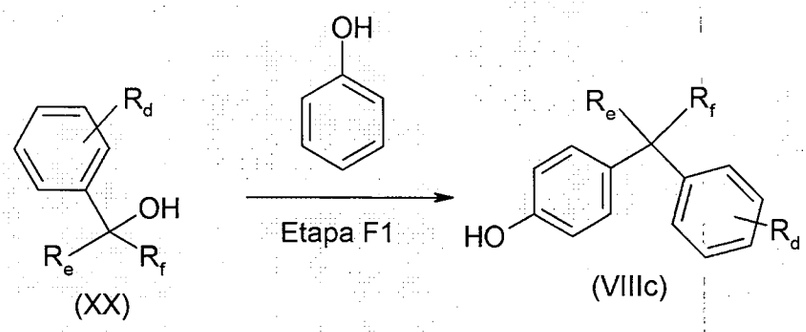
Esquema E



En la Etapa E1, Esquema E, el anisol se somete a una reacción de sustitución electrófila con un heterociclo de oxo-nitrógeno de fórmula (XVII), en la que R es alquilo C_1-C_4 y m = 1 ó 2. En esta etapa puede emplearse cualquiera de las condiciones de reacción de sustitución electrófila conocidas. Por ejemplo, el anisol se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XVII) en presencia de ácido clorhídrico para obtener el compuesto de fórmula (XVIII), que a su vez se somete a una reacción de hidrogenación para formar compuesto de fórmula (XIX). Por ejemplo, dicha reacción de hidrogenación puede realizarse catalíticamente usando paladio sobre carbono activado en una atmósfera de hidrógeno. Finalmente, el compuesto de fórmula (XIX) se somete a una reacción de desmetilación para formar el compuesto fenólico libre de fórmula (VIIIb). Para este propósito, pueden emplearse diversas condiciones de reacción de desalquilación conocidas, preferiblemente de desmetilación. Un ejemplo incluye hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con un ácido tal como ácido bromhídrico para formar el compuesto de fórmula (VIIIb).

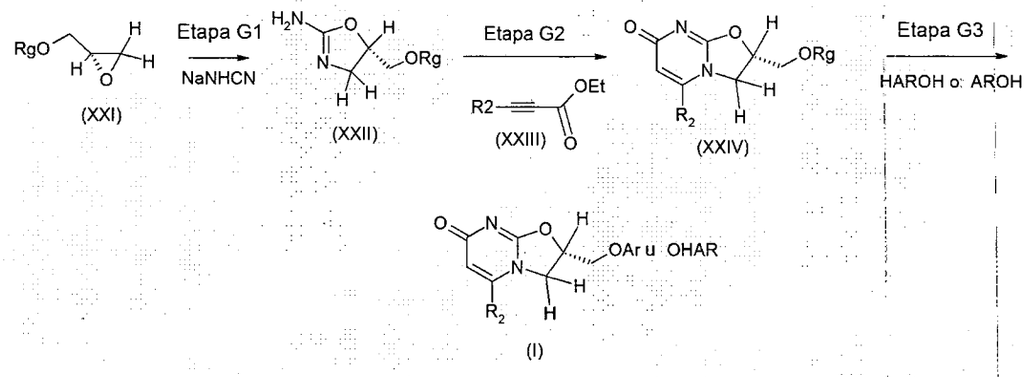
Finalmente, el Esquema F ilustra una preparación de un compuesto fenólico de fórmula (VIIIc). En esta ilustración, en la Etapa F1, Esquema F, puede emplearse una serie de compuestos fenólicos de fórmula (VIIIc) empleando un alcohol de fórmula (XX), que se hace reaccionar con fenol en presencia de un catalizador ácido adecuado, tal como ácido p-toluenosulfónico para formar el compuesto fenólico de fórmula (VIIIc). Como se ha ilustrado en este documento, los sustituyentes R_d, R_e y R_f son cualquiera de los sustituyentes posibles que se han descrito en este documento.

Esquema F



El esquema G ilustra otro modo de preparar compuestos de fórmula (I) de esta invención en condiciones de reacción estereoespecíficas, es decir, sustancialmente en condiciones de reacción enantioselectivas. Es decir, en condiciones que permiten la formación del compuesto de fórmula (I) con mayor retención de configuración del centro óptico.

Esquema G

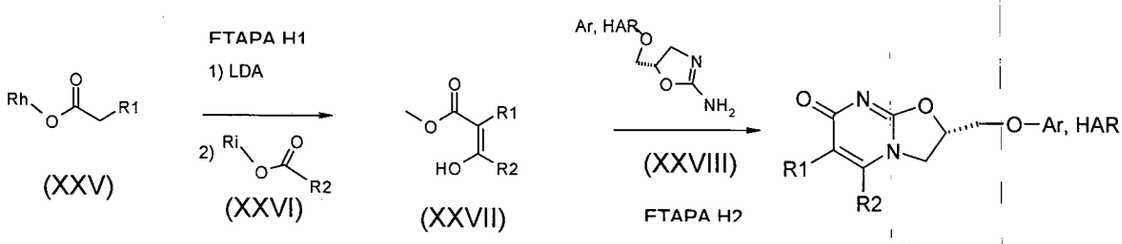


En el Esquema G, etapa G1, el compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar con cianamida sódica para formar un compuesto de fórmula (XXII), en la que Rg es un grupo arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilsulfonilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, un grupo p-tosilo y similares. Esta reacción puede realizarse usando cualquiera de los métodos conocidos por un especialista en la técnica. Típicamente, tales reacciones se realizan en disolventes alcohólicos, tales como metanol, a la temperatura ambiente, para obtener la dihidrooxazolilamina correspondiente de fórmula (XXII).

En el Esquema G, etapa G2, el compuesto de fórmula (XXII) se hace reaccionar con un éster del ácido alquilalquinoico de fórmula (XXIII) para formar el compuesto de fórmula (XXIV). De nuevo, tales reacciones pueden realizarse usando cualquiera de los métodos conocidos por un especialista en la técnica. Típicamente, tales reacciones pueden realizarse a la temperatura de reflujo del disolvente, pero también pueden emplearse otras condiciones de reacción dependiendo del tipo de compuestos de partida (XXII) y (XXIII).

Finalmente, en el Esquema G, etapa G3, el compuesto de fórmula (XXIV) se hace reaccionar con un compuesto de hidroxi adecuado de fórmula ArOH, en la que Ar es un arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir o una molécula de fórmula HAROH, en la que HAR es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como benzotiofeno sustituido o sin sustituir. Tales reacciones de sustitución se realizan generalmente en un disolvente polar aprótico, tal como DMF o acetonitrilo, y en presencia de una base adecuada, tal como carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de cesio o una base orgánica, tal como trietilamina. Alternativamente, se puede tratar un compuesto de fórmula (XXIV) en un disolvente aprótico tal como DMF o acetonitrilo/diclorometano/DMSO con una mezcla de hidruro de sodio y ArOH o HAROH en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o DMF. Las temperaturas de reacción pueden ser de una temperatura inferior a la temperatura ambiente hasta una temperatura superior a la temperatura ambiente, pero típicamente la reacción se realiza de la temperatura ambiente a temperaturas moderadamente superiores, en el intervalo de 30 a 60°C.

Esquema H



El esquema H ilustra otro método para obtener compuestos de fórmula (I) en condiciones de reacción estereoespecíficas, es decir, sustancialmente en condiciones de reacción enantioselectivas. Es decir, en condiciones que permiten la formación del compuesto de fórmula (I) con mayor retención de configuración del centro óptico. En el Esquema H, etapa H1, un éster de fórmula (XXV) se hace reaccionar primero con LDA y después se condensa con otro éster de fórmula (XXVI) para formar un compuesto de fórmula (XXVII). En las fórmulas (XXV) y (XXVI), Rh y Ri son independientemente alquilo inferior, preferiblemente alquilo C_1-C_4, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo. Esta reacción de condensación puede realizarse usando cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. Más típicamente, tales reacciones se realizan en atmósferas inertes aproximadamente a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, tal como a una temperatura de reacción de -78°C a la temperatura ambiente, en disolventes orgánicos no polares adecuados, tales como hexano, THF y similares.

En el Esquema H, etapa H2, el compuesto de fórmula (XXVII) se hace reaccionar después con dihidrooxazolilamina de fórmula (XXVIII) para formar el compuesto de fórmula (I) con sustituyentes como los que se muestran en el Esquema H. Todos los sustituyentes definidos para R1 y R2 pueden prepararse de acuerdo con este esquema, sin embargo, se prefiere más para los compuestos de fórmula (I) en la que R_1 es alquilo, mono- o di-fluoroalquilo o alcoxialquilo y R_2 es hidrógeno, alquilo, mono- o di-fluoroalquilo, arilalquilo o alcoxialquilo. Ar y HAR son respectivamente arilo sustituidos o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir, como se ha definido anteriormente en este documento.

En otro aspecto de esta realización, esta invención también se refiere a un método para modular una o más funciones del receptor de glutamato metabotrópico en un paciente que requiere dicho tratamiento. Dicho método implica administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

En una realización más, esta invención también implica un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección específica, usando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de esta invención. Las enfermedades específicas que pueden tratarse usando los compuestos de fórmula (I) de esta invención incluyen, pero sin limitación, trastornos neurológicos o psiquiátricos.

Tal como se emplea en este documento, la expresión "trastorno psiquiátrico" tendrá el mismo significado de "trastorno psicótico" como se define en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª Ed., ("DSM-IV") American Psychiatric Association, 1995, incorporado en este documento como referencia. La característica principal del trastorno psicótico breve es una alteración que implica la aparición repentina de al menos uno de los siguientes síntomas psicóticos positivos: delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia), o comportamiento gravemente desorganizado o catatónico (Criterio A). Un episodio de la alteración dura al menos un día pero menos de un mes, y el individuo finalmente tiene una recuperación completa al nivel premórbido de funcionamiento (Criterio B). Esta alteración no se explica mejor por un trastorno del estado de ánimo con características psicóticas, por trastorno esquizoafectivo, o por esquizofrenia, y no se debe a los efectos psicológicos directos de una sustancia (p. ej., alucinógeno) o un estado médico general (p. ej., hematoma subdural) (Criterio C). También debe apreciarse que un especialista en la técnica reconoce que hay nomenclaturas alternativas,

nosologías y sistemas de clasificación para trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en este documento, y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico.

También se reconoce que un especialista en la técnica puede producir efectos sobre trastornos neurológicos y psiquiátricos por medio del tratamiento de un paciente que padece los trastornos o por medio del tratamiento profiláctico de un paciente que padece los trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) de esta invención. Por lo tanto, se pretende que los términos "tratamiento" y "tratar" hagan referencia a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, control o interrupción de la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en este documento, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas del trastorno, y se pretende que incluya el tratamiento profiláctico de estos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

En una realización más de esta invención, las enfermedades específicas que pueden tratarse usando los compuestos de fórmula (I) de esta invención incluyen, sin limitación: ansiedad, migraña, esquizofrenia, epilepsia y dolor.

Un especialista en la técnica apreciará con facilidad que las patologías y estados de enfermedad indicados expresamente en este documento no pretenden ser limitantes, sino que ilustran la eficacia de los compuestos de este documento invención. De esta manera, debe entenderse que los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar cualquier enfermedad que implique los efectos de las funciones de receptores metabotrópicos de glutamato. Es decir, los compuestos de este documento invención son moduladores de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), particularmente, mGluR2, y pueden administrarse de manera eficaz para mejorar cualquier patología mediada en su totalidad o en parte por mGluR2.

Todas las diversas realizaciones de los compuestos utilizados en los métodos de esta invención, según se describen en este documento, pueden utilizarse en el método para tratar diversos estados de enfermedad, como se describe en este documento. Como se ha indicado en este documento, los compuestos usados en el método de esta invención pueden modular los efectos de mGluR2, de esta manera, aliviar los efectos y/o afecciones producidas debido a la actividad de mGluR2. En otra realización del método de esta invención, los compuestos de este documento pueden administrarse mediante uno cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. Específicamente, los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral,

intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal, intracerebroventricular (icv) o tópica.

Finalmente, en otra realización de esta invención también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) de esta invención, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados de los mismos, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula I como se describe en este documento.

Como se describe en este documento, las composiciones farmacéuticas de esta invención se ocupan de la modulación de mGluR2 y, de esta manera, son útiles en el tratamiento de cualquier enfermedad, afección o trastorno que implica los efectos de mGluR2 en un paciente. De nuevo, como se describió anteriormente, todas las realizaciones preferidas de los compuestos de esta invención, como se describen en este documento, pueden utilizarse para preparar las composiciones farmacéuticas, según se describe en este documento.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se encuentran en formas de dosificación unitaria, como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizados líquidos o en aerosoles dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, las composiciones pueden presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular. Puede contemplarse un polímero erosionable que contiene el principio activo. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para formar comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de fórmula (I) de este documento invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, significa que el principio activo está disperso de modo uniforme en toda la composición, de forma que la composición

puede subdividirse con facilidad en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente, que contienen desde 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitaria aromatizadas contienen desde 1 a 100 mg, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 o 100 mg, del ingrediente activo. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando éste último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la disgregación en el estómago, y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno, o sea liberado con retraso. Puede utilizarse una diversidad de materiales para estas capas o revestimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos polímeros con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma apropiada, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polividona o gelatina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante uno cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. En general, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal, intracerebroventricular (icv) o tópica. Las administraciones preferidas de la composición farmacéutica de esta invención son por vía oral e intranasal. Cualquiera de los métodos conocidos para administrar composiciones farmacéuticas por vía oral o intranasal puede utilizarse para administrar la composición de esta invención.

En el tratamiento de los diversos estados patológicos como se describe en este documento, un nivel de dosificación adecuado es desde aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg diarios, preferiblemente desde aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg diarios, y en especial desde aproximadamente 0,05 a 20 mg/kg diarios. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Esta invención se ilustra más a fondo mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines ilustrativos y no limitan, de ninguna manera, el alcance de este documento invención.

Ejemplos (Generales)

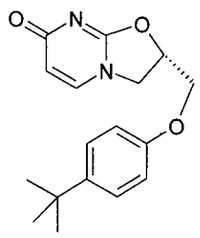
Las reacciones se realizan, en general, en una atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se secan sobre sulfato sódico o de magnesio y se evaporan al vacío en un evaporador rotatorio. Los análisis por TLC se realizan con placas F254 de gel de sílice 60 EM Science con visualización por irradiación con UV, si es posible. La cromatografía ultrarrápida se realiza usando cartuchos de gel de sílice precargados Isco. Los espectros de ^{1}H RMN se realizan a 300 MHz en un espectrómetro Gemini 300 o Varian VXR 300 y se determinan en un disolvente deuterado, tal como DMSO-d_6 o $CDCl_3$ a menos que se indique otra cosa. Los valores del desplazamiento químico se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los LC/MS se realizan en una plataforma LCZ Micromass.

Tal como se utilizan en los ejemplos y preparaciones que aparecen a continuación, los términos que se emplean en éstos tienen los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "µg" se refiere a microgramos, "pg" se refiere a picogramos, "lb" se refiere a libras, “oz” se refiere a onzas, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "µµmol" se refiere a micromoles, "nmol" se refiere a nanomoles, "l" se refiere a litros, " ml" se refiere a mililitros, "µl" se refiere a microlitros, "gal" se refiere a galones, "°C" se refiere a grados centígrados, "F_R " se refiere a factor de retención, "pf" o "p.f." se refiere a punto de fusión, "desc." se refiere a descomposición, "pe" o "p.e." se refiere a punto de ebullición, "mm de Hg" se refiere a presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros, "nm" se refiere a nanómetros, “abs.” se refiere a absoluto, “conc.” se refiere a concentrado, "c" se refiere a concentración en g/ml, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "NMP" se refiere a

1-metil-2-pirrolidinona, "EtOH" se refiere a alcohol etílico, "MeOH" se refiere a alcohol metílico, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "salmuera" se refiere a una solución acuosa saturada de cloruro sódico, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "μM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "N" se refiere a normal, "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución, "i.p." se refiere a vía intraperitoneal, "i.v." se refiere a vía intravenosa, anh. = anhidro; ac = acuoso; min = minutos; mins = minutos; h = hora; d = días; psi = libras por pulgada cuadrada; atm = atmósfera; sat. = saturado; s = singlete; d = doblete; t = triplete; c = cuadruplete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes; a = ancho; LC = cromatografía líquida; MS = espectrografía de masas; ESI = ionización por electronebulización; CI = ionización química; TR = tiempo de retención; M = ión molecular. Las rotaciones ópticas $[\alpha]_D^{25}$ se midieron usando un polarímetro Parkin Elmer, modelo 341, con una lámpara de sodio, línea D (589 nm), longitud de paso 100 mm a una temperatura de 25°C a una concentración y disolvente como se especifica en los respectivos ejemplos a continuación.

Ejemplo 1

(S)-2-(4-terc-Butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-terc-Butil-fenoximetil)-oxirano

A una mezcla de (R)-epiclorohidrina (12,4 g, 134 mmol) y 4-terc-butilfenol (10,0 g, 66,8 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió carbonato potásico (9,24 g, 66,8 mmol). La mezcla se agitó a 45°C durante 96 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró para retirar la acetona. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, cloruro de metileno/heptano) para dar 9,18 g (67%) de (S)-2-(4-terc-butil-fenoximetil)oxirano.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206,28), LCMS (ESI): 248,17 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,31 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,27 (s, 9H).

Etapa 2: (S)-5-(4-terc-Butilfenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

A una solución agitada vigorosamente de hidrogenocianamida sódica (2,92 g, 44,5 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió gota a gota (S)-2-(4-terc-butilfenoximetil)-oxirano (9,18 g, 44,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol. Se añadió éter dietílico anhidro (150 ml). El precipitado blanco resultante se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, NH_3 7 N en metanol/cloruro de metileno) para dar 4,53 g (41%) de (S)-5-(4-terc-butil-fenoximetil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)amina.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248,33), LCMS (ESI): 249,17 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,31 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,0 (muy a, 2H), 4,04 (AB-m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 1,29 (s, 9H).

Etapa 3: (S)-2-(4-terc-Butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

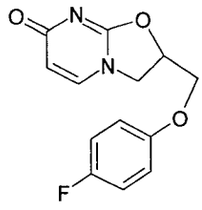
A una solución de (S)-5-(4-terc-butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (4,53 g, 18,3 mmol) en etanol (35 ml) se le añadió propiolato de etilo (2,32 g, 23,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla se agitó a 30°C durante unos minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se recogieron y se lavaron dos veces con hexano. El sólido se secó a alto vacío a 65°C durante 18 horas para producir 2,8 g (50%) de (S)-2-(4-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona. $[\alpha]_D^{25}$ -54,04 (c 0,503, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (300,36), LCMS (ESI): 301,15 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,31 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,21-4,41 (m, 4H), 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 2

2-(4-Fluoro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Fluoro-fenoximetil)-oxirano

A una mezcla de epiclorohidrina (9,8 g, 106 mmol) y 4-fluorofenol (2,38 g, 21,2 mmol) en acetona (40 ml) se le añadió carbonato de cesio (6,9 g, 21,2 mmol). La mezcla se

calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se secaron a alto vacío durante una noche para dar el producto en forma de un aceite (3,44 g, 96%).

$C_9H_9FO_2$ (168,05), LCMS (ESI): 210,10 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,93-7,02 (m, 2H), 6,83-6,91 (m, 2H), 4,21 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,92 (t, 1H), 2,75 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(4-Fluoro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

A una solución agitada vigorosamente de hidrogenocianamida sódica (0,64 g, 10,0 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió gota a gota 2-(4-fluoro-fenoximetil)-oxirano (1,68 g, 10 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol. Se añadió éter dietílico anhidro (50 ml), después de lo cual el precipitado blanco resultante se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, NH_3 7 N en metanol/cloruro de metileno) para dar 0,77 g (37%) de 5-(4-fluorofenoximetil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)amina.

$C_{10}H_{11}FN_2O_2$ (210,08), LCMS (ESI): 211,10 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,93-7,03 (m, 2H), 6,82-6,91 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,02 (AB-m, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H).

Etapa 3: 2-(4-Fluoro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

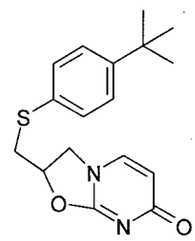
A una solución de 5-(4-fluoro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (4,20 g, 2,00 mmol) en etanol (8 ml) se le añadió propiolato de etilo (0,25 g, 2,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla se agitó a 30°C durante unos minutos, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se recogieron y se lavaron dos veces con hexano. El sólido se secó a alto vacío a 65°C durante 18 horas para producir 0,23 g (50%) de 2-(4-fluorofenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

$C_{13}H_{11}FN_2O_3$ (262,07), LCMS (ESI): 263,08 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,25 (d, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,09 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,19-4,43 (m, 4H)..

Ejemplo 3

2-(4-terc-Butil-fenilsulfanilmetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



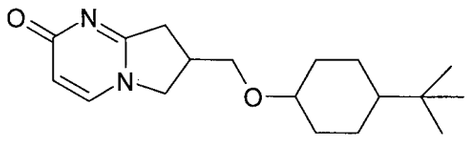
El compuesto del título se preparó a partir de 4-terc-butil-bencenotiol y epiclorohidrina de acuerdo con el método empleado para la síntesis del Ejemplo 2.

$C_{17}H_{20}N_2O_2S$ (316,12), LCMS (ESI): 317,15 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,70 (d, 1H), 7,37 (s, 4H), 5,79 (d, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,35 (t, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,46 (AB-m, 2H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 4

2-(4-terc-Butil-ciclohexiloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-terc-Butil-ciclohexiloximetil)-oxirano

Se disolvieron epiclorohidrina (10,60 g, 111 mmol) y cloruro de tricaprilmetilamonio (aliquat 336, 0,5 g) en ciclohexano (45 ml). Se añadió 4-terc-butilciclohexanol (4,34 g, 27,8 mmol) y la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de hidróxido sódico (al 50% en H_2O, 7,5 ml). El sistema de dos fases se calentó a 90°C con agitación vigorosa durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo dos veces con hexano y después con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4Cl diluido y agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un sólido blando amarillento (6,10 g) que se usó sin purificación adicional.

$C_{13}H_{24}O_2$ (212,17), LCMS (ESI): 254,24 (M^++H+CH_3CN).

Etapa 2: 5-(4-terc-Butil-ciclohexiloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-terc-butil-ciclohexiloximetil)-oxirano de acuerdo con el procedimiento empleado para la preparación del compuesto de la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{14}H_{25}N_2O_3$ (254,19), LCMS (ESI): 255,18 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4,69 (m, 1H), 3,86 (muy a, 2H), 3,80 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,46 (AB-m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,06 (a, 2H), 1,80 (a, 2H), 0,86-1,38 (m, 5H), 0,85 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(4-terc-Butil-ciclohexiloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

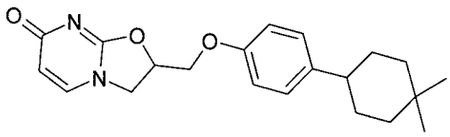
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-terc-butil-ciclohexiloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina de acuerdo con el procedimiento empleado para la preparación del compuesto de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{17}H_{26}N_2O_3$ (306,13), LCMS (ESI): 307,19 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,20 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,19 (AB-m, 2H), 3,78 (AB-m, 2H), 3,23 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,91-1,18 (m, 5H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 5

2-[4-(4,4-(Dimetil)-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4,4-Dimetil-ciclohexanona

A 0,1 g de paladio sobre carbono activado (al 10%) se le añadió una solución de 4,4-dimetilciclohex-2-enona (6,23 g, 50 mmol) en éter de petróleo. Esta mezcla se agitó a 1 atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. Después de la filtración a través de celite, el disolvente se retiró a presión reducida para producir un sólido blanco (5,7 g, 92%).

$C_8H_{14}O$ (126,10), LCMS (ESI): 127,11 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2,35 (t, 4H), 1,68 (t, 4H), 1,16 (s, 6H).

Etapa 2: 1-(4-Benciloxifenil)-4,4-dimetil-ciclohexanol

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se pusieron limaduras de magnesio (1,85 g, 76,1 mmol), que se agitaron al vacío sin disolvente durante una noche. A las limaduras se les añadieron THF anhidro (10 ml) y 4-benciloxibromobenceno (10,0 g, 38,0 mmol) en THF anhidro (40 ml) durante 15 min. Después de que se completara la reacción, la suspensión gris resultante se agitó durante 2 h a 60°C. A la suspensión, enfriada en un baño de hielo-agua, se le añadió 4,4-dimetil-ciclohexanona (3,36 g, 26,6 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-40%/hexanos) para dar 4,14 g (50%) de 1-(4-benciloxi-fenil)-4,4-dimetilciclohexanol.

$C_{21}H_{26}O_2$ (310,19), LCMS (ESI): 293,18 (M^++H-H_2O).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28-7,46 (m, 7H), 6,92 (d, 2H), 5,97 (s a, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,39 (s a, 2H), 1,97 (s a, 2H), 1,48-1,55 (m, 2H) 0,95 (s, 6H).

Etapa 3: 1-Benciloxi-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-benceno

Se disolvió 1-(4-benciloxifenil)-4,4-dimetil-ciclohexanol (4,14 g, 13,3 mmol) en etanol (80 ml) con agitación, después de lo cual se añadió ácido clorhídrico concentrado (8 ml). Esta mezcla agitada se calentó a 50°C durante 1,5 horas. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo se basificó con hidróxido de amonio, se extrajo tres veces con EtOAc y los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron para producir 1-benciloxi-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-benceno en forma de un sólido blanco (3,98 g, 99%).

$C_{21}H_{24}O$ (292,42), LCMS (ESI): 293,21 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28-7,46 (m, 7H), 6,92 (d, 2H), 5,97 (s a, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Etapa 4: 4-(4,4-Dimetilciclohexil)-fenol (Esquema 4)

A 0,20 g de paladio sobre carbono activado (al 10%) se le añadió una solución de 1-benciloxi-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)benceno (3,98 g, 13,3 mmol) en etanol (80 ml)/THF (40 ml)/agua (96 ml). La mezcla se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar un sólido (2,71 g, 99%).

$C_{14}H_{20}O$ (204,15), LCMS (Cl): 204,11 (M^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,09 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 4,61 (s, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,42-1,70 (m, 6H), 1,29-1,37 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Etapa 5: 2-[4-(4,4-Dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4,4-dimetilciclohexil)-fenol y epiclorhidrina de acuerdo con los procedimientos empleados para la preparación del compuesto de la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{17}H_{24}O_2$ (260,17), LCMS (ESI): 261,20 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,15 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,42 -1,71 (m, 6H), 1,24-1,39 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Etapa 6: 5-[4-(4,4-Dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-[4-(4,4-dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-oxirano e hidrogenocianamida sódica de acuerdo con los procedimientos empleados para la preparación del compuesto de la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{26}N_2O_2$ (302,19), LCMS (ESI): 303,21 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,15 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,04 (AB-m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,9 (muy a, 2H), 1,43-1,72 (m, 6H), 1,24-1,38 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Etapa 7: 2-[4-(4,4-(Dimetil)-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

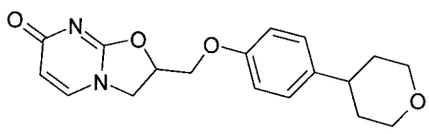
El compuesto del título se preparó a partir de 5-[4-(4,4-dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina de acuerdo con los procedimientos empleados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{16}H_{25}NO$ (354,19), LCMS (ESI): 355,18 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,38 (t, 1H), 4,29 (AB-m, 2H), 4,09 (dd, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,21-1,60 (m, 8H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H)

Ejemplo 6

2-[4-(Tetrahidropiran-4-il)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-(4-Oxiranilmetoxi-fenil)-tetrahidropirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(tetrahidropiran-4-il)-fenol y epiclorhidrina de acuerdo con los procedimientos empleados para la preparación del compuesto de la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{14}H_{18}O_3$ (234,13), LCMS (ESI): 257,15 (M^++Na).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,14 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,20 (dd, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,45-3,60 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,71-1,78 (m, 4H).

Etapa 2: 5-[4-(Tetrahidropiran-4-il)-fenoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-oxiranilmetoxi-fenil)-tetrahidropirano e hidrogenocianamida sódica de acuerdo con los procedimientos empleados para la preparación del compuesto de la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{15}H_{20}N_2O_3$ (276,15), LCMS (ESI): 277,10 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,15 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,91 (m, 1H), 3,97-4,13 (m, 4H), 3,92 (dd, 1H), 3,7 (muy a, 2H), 3,45-3,64 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 1,66-1,86 (m, 4H).

Etapa 3: 2-[4-(Tetrahidropiran-4-il)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona

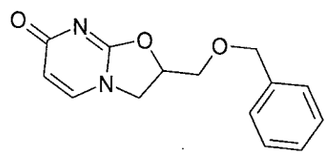
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-(tetrahidropiran-4-il)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina de acuerdo con el procedimiento empleado para la preparación del Ejemplo 1 en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{20}N_2O_4$ (328,14), LCMS (ESI): 329,17 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,22-4,20 (m, 4H), 4,07 (d, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,69-1,85 (m, 4H).

Ejemplo 7

2-Benciloximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-Benciloximetil-oxirano

Una mezcla de hidróxido potásico acuoso al 50% p/p (30 ml), epiclorohidrina (157 mmol, 20 ml) y bromuro de tetrabutilamonio (2,35 mmol, 0,75 g) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota alcohol bencílico (96,0 mmol, 10 ml), mientras se mantenía la temperatura de reacción a aproximadamente 10°C por refrigeración de la mezcla de reacción en un baño de hielo. Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se vertió en hielo/agua y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera para producir la neutralización y se secaron (Na_2SO_4). La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 2-10%/heptano) para dar 14,8 g (94%) de 2-benciloximetil-oxirano.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164,21), LCMS (ESI): 165,10 (M+H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$), 300 MHz) δ 7,26-7,38 (m, 5H), 4,59 (c, 2H), 3,77 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,80 (t, 1H), 2,63 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-Benciloximetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-benciloximetil-oxirano e hidrogenocianamida sódica de acuerdo con los procedimientos empleados para la preparación del compuesto de la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,10), LCMS (ESI): 207,08 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$), 300 MHz) δ 7,26-7,40 (m, 5H), 4,74 (m, 1H), 4,49-4,66 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,35-3,63 (m, 3H), 3,5 (muy a, 2H)

Etapa 3: 2-Benciloximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

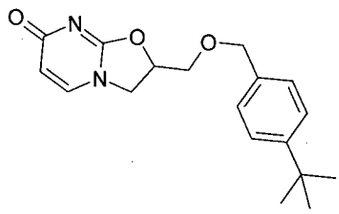
El compuesto del título se preparó a partir de 5-benciloximetil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina de acuerdo con el procedimiento empleado para la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258,20), LCMS (ESI): 259,08 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$), 300 MHz) δ 7,25-7,40 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,59 (c, 2H), 4,20 (AB-m, 2H), 3,78 (AB-m, 2H),

Ejemplo 8

2-(4-terc-Butil-benciloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-terc-Butil-benciloximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(terc-butil)-bencil alcohol y epiclorhidrina de acuerdo con los procedimientos empleados para la preparación del compuesto de la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220,15), LCMS (ESI): 262,18 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$), 300 MHz) δ 7,38 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,49-4,61 (c, 2H), 3,75 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,80 (t, 1H), 2,62 (dd, 1H), 1,32 (s, 9H).

Etapa 2: 5-(4-terc-Butil-bencioximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-terc-butil-benciloximetil)-oxirano e hidrogenocianamida sódica de acuerdo con los procedimientos empleados para la preparación del compuesto de la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262,17), 263,18 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,38 (d, 2H), 7,27 (dd, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,50-4,61 (m, 2H), 3,80 (dd, 1H), 3,56 (AB-m, 2H), 3,45(dd, 2H), 3,1 (muy a, 1H), 1,32 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(4-terc-Butil-benciloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

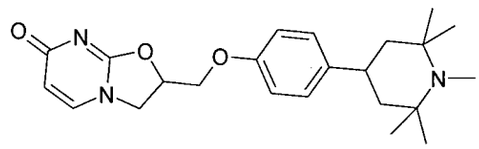
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-terc-butil-benciloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina de acuerdo con los procedimientos empleados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{22}N_2O_3$ (314,16), LCMS (ESI): 315,17 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$), 300 MHz) δ 7,38 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,06 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,56 (c, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 1,30 (s, 9H)

Ejemplo 9

2-[4-(1,2,2,6,6-Pentametil-piperidin-4-il)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-(1,2,2,6,6-Pentametil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenol

Se fundieron juntos 1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ona (8,64 g, 50,00 mmol) y fenol (4,98 g, 53,00 mmol) a 60°C en un matraz de fondo redondo de 100 ml, después de lo cual se añadieron gota a gota 13,5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución amarilla se agitó a 70°C durante 24 horas. La mezcla se vertió en un vaso de precipitados que contenía hielo. Se añadió cuidadosamente hidróxido de amonio mientras se agitaba hasta que el valor de pH alcanzó 7~8. La mezcla se extrajo cinco veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con NH_3 7 N en metanol/diclorometano para dar 4-(1,2,2,6,6-pentametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenol (4,11 g, 34%).

$C_{16}H_{23}NO$ (245,37), LCMS (ESI): 246,20 (M^++H).

^{1}H RMN($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,27 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 5,73 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,31-2,37 (m, 5H), 1,20 (s, 6H), 1,15 (s, 6H).

Etapa 2: 4-(1,2,2,6,6-Pentametil-piperidin-4-il)-fenol

A 0,33 g de paladio sobre carbono activado (al 10%) se le añadió una solución de 4-(1,2,2,6,6-pentametil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenol (3,27 g, 13,3 mmol) en metanol

(100 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante 2 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con NH_3 7 N en metanol/diclorometano para dar 4-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)fenol (2 g, 60%) en forma de una espuma blanca.

$C_{16}H_{25}NO$ (247,38), LCMS (ESI): 248,21 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,11 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,54-1,69 (m, 4H), 1,17 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

Etapa 3: 1,2,2,6,6-Pentametil-4-(4-oxiranilmetoxi-fenil)-piperidina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-fenol y epiclorhidrina de acuerdo con los procedimientos empleados para la preparación del compuesto de la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{19}H_{29}NO_2$ (303,21), 304,23 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,16 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,50-1,68 (m, 4H), 1,16 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

Etapa 4: 5-[4-(1,2,2,6,6-Pentametil-piperidin-4-il)-fenoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 1,2,2,6,6-pentametil-4-(4-oxiranilmetoxi-fenil)-piperidina e hidrogenocianamida sódica de acuerdo con los procedimientos empleados para la preparación del compuesto de la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{20}H_{31}N_3O_2$ (345,24), 346,27 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,16 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,04 (AB-m, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,53-1,68 (m, 4H), 1,17 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

Etapa 5: 2-[4-(1,2,2,6,6-Pentametil-piperidin-4-il)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

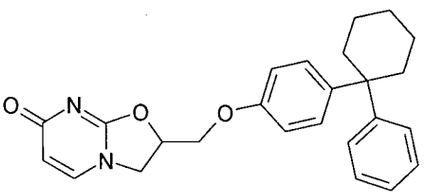
El compuesto del título se preparó a partir de 5-[4-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-fenoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando el procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{23}H_{31}N_3O_3$ (397,23), LCMS (ESI): 398,26 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,20 -4.41 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,52-1,69 (m, 4H), 1,17 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

Ejemplo 10

2-(4-(1-Fenil)-ciclohexil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-(1'-(Fenil)ciclohexil)fenol

Una mezcla de 5 g (28,4 mmol) de 1-fenil-1-ciclohexanol, 5,35 g (56,8 mmol) de fenol y 250 mg (1,32 mmol) de ácido toluenosulfónico monohidrato se agitó a 85°C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. El material se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera. La solución resultante se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un sólido blanco que se calentó a alto vacío para retirar el fenol residual. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/diclorometano para proporcionar 5,64 g (22,4 mmol) de 4-(1'-(fenil)ciclohexil)fenol.

$C_{18}H_{20}O$ (252,15), LCMS (Cl): 252,22 (M^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,25 (m, 5H), 7,13 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 2,24 (m, 4H), 1,55 (s a, 6H).

Etapa 2: 2-(4-(1-Fenil)-ciclohexil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

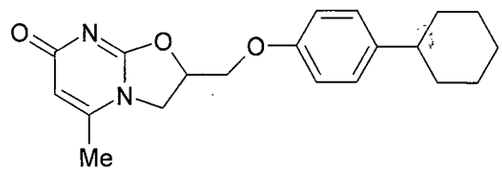
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(1'-(fenil)ciclohexil)fenol empleando el procedimiento de tres etapas usado para preparar el Ejemplo 2.

$C_{25}H_{26}N_2O_3$ (402,50), LCMS (ESI): 403,21 (M+H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,76 (d, 1H), 7,22-7,29 (m, 6H), 7,10 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 5,81 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,38 (t, 1H), 4,23-4,31 (m, 2H), 4,09 (c, 1H), 2,17-2,28 (s a, 4H), 1,38-1,50 (s a, 6H).

Ejemplo 11

2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclohexilfenol y epiclorohidrina empleando el procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{15}H_{20}O_2$ (232,15), LCMS (ESI): 274,18 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,12 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,17 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,89 (t, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,44 (m, 1H), 1.78-1,85 (m, 5H), 1,31-1,43 (m, 5H).

Etapa 2: 5-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-oxirano empleando el procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{16}H_{22}N_2O_2$ (274,17), LCMS (ESI): 275,16 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,13 (d, 2H), 6,85 (dd, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,2(muy a, 1H), 4,05 (AB-m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 2,45 (s a, 2H), 1.17-1,93 (m, 10H).

Etapa 3: 2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

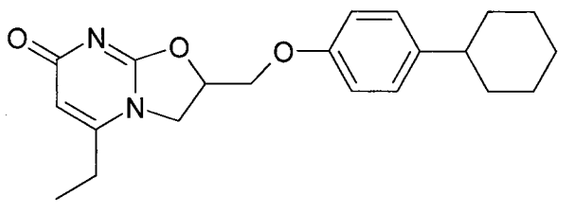
A una solución de 5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (300 g, 1,095 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió 2-butinoato de etilo (246 g, 2,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 150ºC durante 30 min, después a 160ºC durante 20 min y a 170ºC durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOH al 1-18%/CH_2Cl_2) para producir 190 mg de 2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona en forma de un sólido blanco.

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340,43), LCMS (ESI): 341,2 (MH^+).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,15 (2H, d), 6,86 (2H, d), 5,68 (1H, s), 5,28 (1H, m), 4,11-4,44 (4H, m), 2,43 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,65-1,80 (5H, m), 1,16-1,40 (5H, m).

Ejemplo 12

2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



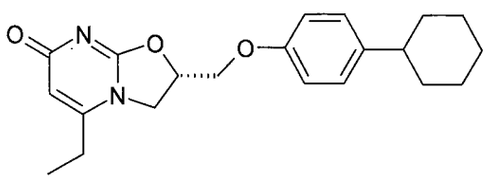
A una solución de 5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (300 g, 1,095 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió 2-pentinoato de etilo (276 g, 2,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 170°C durante 70 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOH al 1-12%/CH_2Cl_2) para producir 153 mg de 2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona en forma de un sólido ligeramente amarillo.

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354,45), LCMS (ESI): 355,2 (MH^+).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,14 (2H, d), 6,85 (2H, d), 5,63 (1H, s), 5,28 (1H, m), 4,10-4,44 (4H, m), 2,46 (3H, m), 1,65-1,80 (5H, m), 1,20-1,40 (5H, m), 1,14 (3H, t).

Ejemplo 13

(*S*)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



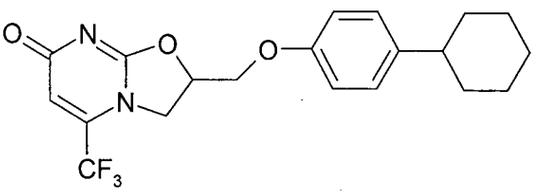
A una solución de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (1,0 g, 3,64 mmol), preparada de acuerdo con los procedimientos indicados en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1 y partiendo de R-epiclorohidrina y 4-ciclohexilfenol en etanol (18,2 ml) se le añadió 2-pentinoato de etilo (0,92 g, 7,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h y después se enfrió gradualmente a temperatura ambiente. El sólido cristalino resultante se aisló por filtración, se lavó 3 veces con heptano y se secó al vacío para producir 560 mg de (*S*)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona en forma de un sólido blanco. $[\alpha]_D^{25}$ -27,96 (c 0,526, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354,45), LCMS (ESI): 355,23 (MH^+).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,14 (2H, d), 6,85 (2H, d), 5,63 (1H, s), 5,29 (1H, m), 4,10-4,44 (4H, m), 2,46 (3H, m), 1,65-1,80 (5H, m), 1,20-1,40 (5H, m), 1,14 (3H, t).

Ejemplo 14

2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



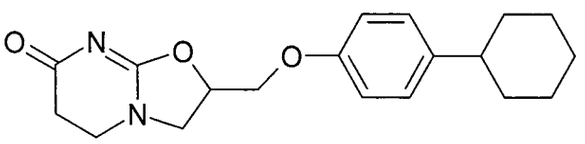
A una solución de 5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (165 g, 0,602 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió 4,4,4-trifluoro-2-butinoato de etilo (100 g, 0,602 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 170°C durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOH al 1-10%/CH_2Cl_2) para producir 60 mg de 2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-trifiluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona en forma de un sólido blanquecino.

$C_{20}H_{21}F_3N_2O_3$ (394,40), LCMS (ESI): 395,16 (MH^+).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,15 (2H, d), 6,85 (2H, d), 6,46 (1H, s), 5,40 (1H, m), 4,14-4,51 (4H, m), 2,43 (1H, m), 1,65-1,80 (5H, m), 1,16-1,42 (5H, m).

Ejemplo 15

2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



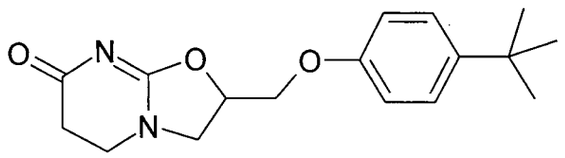
A una solución de 5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (350 g, 1,28 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió acrilato de etilo (255.8 g, 2,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 150°C durante 40 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOH al 0,5-12%/CH_2Cl_2) para producir un aceite que se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y al que después se le añadió heptano. Precipitó un sólido blanco para producir 110 mg de 2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

$C_{19}H_{24}N_2O_3$ (328,41), LCMS (ESI): 329,17 (MH^+).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,15 (2H, d), 6,89 (2H, d), 5,16 (1H, m), 4,22 (2H, ddd), 3,86 (1H, t), 3,55 (1H, dd), 3,48 (2H, t), 2,44 (3H, m), 1,65-1,84 (5H, m), 1,14-1,44 (5H, m).

Ejemplo 16

2-(4-terc-Butil-fenoximetil)-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapas 1 y 2: 5-(4-terc-Butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-terc-butilfenol empleando los procedimientos de las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 2.

Etapa 3: 2-(4-terc-Butil-fenoximetil)-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

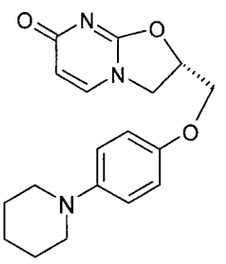
A una solución de 5-(4-terc-butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (520 g, 2,10 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió acrilato de etilo (273.3 g, 2,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 130°C durante 10 min, después a 140°C durante 10 min, y finalmente a 150°C durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el sólido residual se lavó con una pequeña cantidad de EtOH para producir 195 mg de 2-(4-terc-butil-fenoximetil)-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona en forma de un sólido blanco.

$C_{17}H_{22}N_2O_3$ (302,38), LCMS (ESI): 303,17 (MH^+).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,32 (2H, d), 6,90 (2H, d), 5,17 (1H, m), 4,23 (2H, m), 3,87 (1H, t), 3,45-3,58 (3H, m), 2,45 (2H, t), 1,25 (9H, s).

Ejemplo 17

(S)-2-(4-Piperidin-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-Piperidin-1-il-fenol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en S. Urgaonkar, et al., Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 611-616, y empleando 4-bromofenol y piperidina como materiales de partida en presencia de acetato de paladio y bis(trimetilsilil)amida de litio.

$C_{11}H_{15}NO$ (177,11), LCMS (ESI): 178,13 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,86 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,01 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H).

Etapas 2 a 4: (S)-2-(4-Piperidin-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

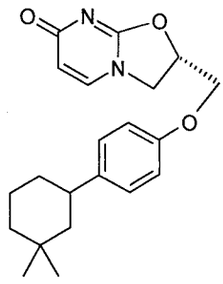
El compuesto del título se preparó a partir de 4-piperidin-1-il-fenol empleando los procedimientos de las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -40,47 (c 0,502, $CHCl_3$).

$C_{18}H_{21}N_3O_3$ (327,15), LCMS (ESI): 328,14 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,20-4,38 (m, 4H), 3,04 (t, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,57 (m, 2H).

Ejemplo 18

(S)-2-[4-(3,3-Dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 3,3-Dimetil-ciclohexanona

Primero, se preparó 3-metil-ciclohexenona de acuerdo con los procedimientos de Jirgensons et. al., *Euro. J. Med. Chem. 35* (2000) 555-565. Después, se hizo reaccionar 3-metil-ciclohexenona con yoduro de metilmagnesio en presencia de cloruro de cobre en éter dietílico para obtener el compuesto del título.

Etapa 2: 1-(4-Benciloxi-fenil)-3,3-dimetil-ciclohexanol

En un matraz de fondo redondo (250 ml) se pusieron limaduras de magnesio (2,08 g, 85,9 mmol), que se agitaron al vacío sin disolvente durante una noche. A las limaduras de magnesio agitadas se les añadió THF anhidro (10 ml). A la mezcla resultante a 50°C se le añadieron varias gotas de dibromoetano, seguido de 4-benciloxibromobenceno (11,8 g, 42,9 mmol) en 40 ml de THF. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas hasta que se formó una suspensión de color parduzco-gris. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota 3,3-dimetil-ciclohexanona (3,87 g, 30,67 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc/NH_4Cl acuoso. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se combinó y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 5,08 g de 1-(4-benciloxi-fenil)-3,3-dimetil-ciclohexanol en forma de un sólido blanco.

$C_{21}H_{26}O_2$ (310,19), LCMS (ESI): 293,17 (M^++H-H_2O).

Etapa 3: 1-Benciloxi-4-(3,3-dimetil-ciclohex-1-enil)-benceno

Se disolvió 1-(4-benciloxi-fenil)-3,3-dimetil-ciclohexanol (5,08 g, 16,4 mmol) en EtOH (80 ml), después de lo cual se añadió ácido clorhídrico concentrado (8 ml). Esta mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 horas. El disolvente se separó a presión reducida. Se añadió agua (15 ml). La mezcla se basificó con amoniaco acuoso y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar 4,43 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo como una mezcla de isómeros.

$C_{21}H_{24}O$ (292,18), LCMS (ESI): 293,22 (M^++H).

Etapa 4: 4-(3,3-Dimetil-ciclohexil)-fenol

A 1-benciloxi-4-(3,3-dimetil-ciclohex-1-enil)-benceno (4,3 g, 16,4 mmol) en MeOH (50 ml) y EtOAc (50 ml) se le añadió Pd al 10%/C (0,67 g) en una atmósfera de N_2. Esta mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,43 g).

$C_{14}H_{20}O$ (204,15), LCMS (Cl): 204,15 (M^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,07 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,09-1,88 (m, 8H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Etapas 5 a 7: (S)-2-[4-(3,3-Dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

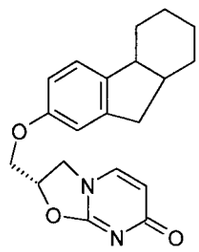
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3,3-dimetil-ciclohexil)-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos de las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -48,48 (c 0,503, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354,19), LCMS (ESI): 355,23 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,08 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,20-4,41 (m, 4H), 2,66 (m, 1H), 1,11-1,90 (m, 8H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 19

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-4bH-fluoren-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-4bH-fluoren-2-ol

Se preparó 2-[1-(3-metoxi-fenil)-met-(Z)-ilideno]-ciclohexanona de acuerdo con el procedimiento de Baltzly et. al., *Journal of the American Chemical Society* (1955), 77, 624-8, que después se hidrogenó (Pd/C, EtOH, H_2, 1 atm) para formar 2-(3-metoxi-bencil)-ciclohexanona.

Se convirtió 2-(3-metoxi-bencil)-ciclohexanona en 7-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-fluoreno de acuerdo con el procedimiento de la Patente de Estados Unidos Nº 3.743.663, seguido de hidrogenación (Pd/C, MeOH/EtOH, H_2, 1 atm) para obtener 7-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-fluoreno.

A 7-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-fluoreno (1,95 g, 9,65 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2, 24 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a 0°C durante una hora. Después, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (5 ml). Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 1,48 g de 5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-ol.

$C_{13}H_{16}O$ (188,12), LCMS (ESI): 189,14 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,00 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,02 (c, 1H), 2,79 (AB-m, 1H), 2,52 (AB-m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,16-1,62 (m, 6H).

Etapas 2 a 4: (S)-2-(5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-4bH-fluoren-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

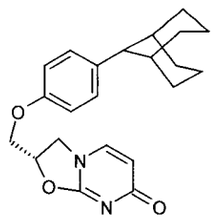
El compuesto del título se preparó a partir de 5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-ol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos de las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -48,40 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{22}N_2O_3$ (338,16), LCMS (ESI): 339,18 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,25 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,20-4,42 (m, 4H), 3,04 (c, 1H), 2,82 (dd, AB-m), 2,54 (1H, AB-m), 2,44 (m, 1H), 1,13-1,86 (m, 8H).

Ejemplo 20

(S)-2-(4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 9-(4-Benciloxi-fenil)-biciclo[3.3.1]nonano

Se disolvió 9-(4-benciloxi-fenil)-biciclo[3.3.1]nonan-9-ol (4,7 g, 14,57 mmol) (preparado de acuerdo con los procedimientos indicados en la Etapa 2, del Ejemplo 18) en EtOH (150 ml), después de lo cual se añadió ácido clorhídrico concentrado (15 ml). Esta mezcla se agitó a 50°C durante una noche. El disolvente se separó a presión reducida. Se añadió agua (50 ml). La mezcla se basificó con amoniaco acuoso y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (5,5 g).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28-7,49 (s, 7H), 6,95 (d, 2H), 5,06 (s, 2H), 2,74 (s a, 1H), 2,38 (s a, 2H), 1,36-2,08 (m, 12H).

Etapa 2: 4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenol

A 9-(4-benciloxi-fenil)-biciclo[3.3.1]nonano (4,4 g, 14,6 mmol) en MeOH (100 ml) y EtOAc (100 ml) (calentado a 40°C para facilitar la disolución y después enfriado a temperatura ambiente) se le añadió Pd al 10%/C (0,5 g) en una atmósfera de N_2. Esta mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,1 g).

$C_{15}H_{20}O$ (216,15), LCMS (Cl): 216,17 (M^+).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,11 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,13 (s a, 2H), 1,24-2,06 (m, 12H).

Etapas 2 a 4: (S)-2-(4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

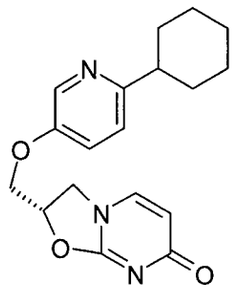
El compuesto del título se preparó a partir de 4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos de las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -43,56 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{25}N_2O_3$ (366,19), LCMS (ESI): 367,16 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,77 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,83 (d, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,23-4,43 (m, 3H), 4,10 (AB-m, 1H) 2,68 (s a, 1H), 2,37 (s a, 2H), 1,26-2,06 (m, 12H).

Ejemplo 21

(S)-2-(6-Ciclohexil-piridin-3-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 6-(1-Hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-ol

A una solución de 6-bromo-piridin-3-ol (5,0 g, 28,7 mmol) en THF anhidro (75 ml) y tolueno anhidro (40 ml) a -78°C se le añadió n-butillitio (2,5 M en hexano, 28,73 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió gota a gota una solución de sec-butillitio (1,4 M en ciclohexano, 43,1 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió ciclohexanona (4,23 g, 43,1 mmol) en THF (25 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió lentamente una solución saturada de NaH_2PO_4 (10 ml) y después la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió agua (300 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico (2 N) y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 2,63 g del compuesto del título.

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193,11), LCMS (ESI): 194,09 (M^++H).

Etapa 2: 6-Ciclohex-1-enil-piridin-3-ol

A una solución de 6-(1-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-ol (2,5 g, 12,9 mmol) en tolueno (130 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (8,12 g, 42,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo con retirada azeotrópica del agua durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se pasó a través de una capa

de gel de sílice y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (2,2 g).

$C_{11}H_{13}NO$ (175,09), LCMS (ESI): 176,07 (M^++H).

Etapa 3: 6-Ciclohexil-piridin-3-ol

A una solución de 6-ciclohex-1-enil-piridin-3-ol (2,2 g, 12,6 mmol) en metanol (45 ml) se le añadió Pd al 10%/C (0,22 g) en una atmósfera de N_2. Esta mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para dar un sólido (2,3 g) para proporcionar el compuesto del título.

$C_{11}H_{15}NO$ (177,11), LCMS (ESI): 178,10 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,17 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,68-1,97 (m, 5H), 1,15-1,56 (m, 5H).

Etapas 4 a 6: (S)-2-(6-Ciclohexil-piridin-3-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

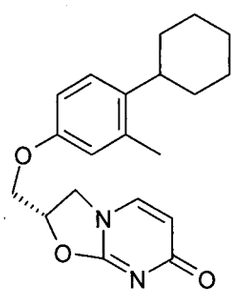
El compuesto del título se preparó a partir de 6-ciclohexil-piridin-3-ol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1, con la excepción de que se mantuvo la temperatura de la reacción a 50°C, en lugar de la temperatura de reflujo del etanol que se usó en la Etapa 3, Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -28,00 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{18}H_{21}N_3O_3$ (327,15), LCMS (ESI): 328,17 (M^++H).

^{1}H RMN($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,21 (d, 1H), 7,04-7,24 (m, 3H), 6,10 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,24-4,42 (m, 4H), 2,65 (s a, 1H), 1,19-1,95 (m, 10H).

Ejemplo 22

(S)-2-(4-Ciclohexil-3-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-Ciclohexil-3-metil-fenol

Se preparó (S)-ciclohexil-4-metoxi-2-metil-benceno en dos etapas por un acoplamiento de Suzuki de ácido 2-metil-4-metoxifenil-1-borónico y triflato de ciclohexenol siguiendo los

procedimientos de Carmen et. al., Synlett 2005, N° 10, págs. 1601-1605, para obtener 1-ciclohexenil-4-metoxi-2-metil-benceno, que después se hidrogenó para formar 1-ciclohexil-4-metoxi-2-metil-benceno.

A 1-ciclohexil-4-metoxi-2-metil-benceno (2,04 g, 10,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2, 25 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a 0°C durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (5 ml), seguido de la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y después se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 1,6 g del compuesto del título.

$C_{13}H_{18}O$ (190,13), LCMS (ESI): 191,15 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,06 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,20-1,89 (m, 10H).

Etapas 2 a 4: (S)-2-(4-Ciclohexil-3-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclohexil-3-metil-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1.

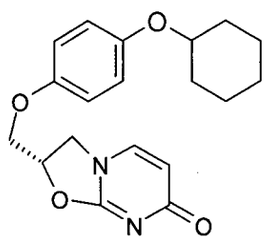
$[\alpha]_D^{25}$ -51,00 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340,17), LCMS (ESI): 341,16 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,23 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,20-4,38 (m, 4H), 2,63 (s a, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,24-1,91 (m, 10H).

Ejemplo 23

(S)-2-(4-Ciclohexiloxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-Ciclohexiloxi-fenol

A 1-ciclohexiloxi-4-metoxi-benceno (2,06 g, 10 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento de He, et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 6966, en DMF (20 ml) se le añadió etanotiolato sódico (1,15 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de

reflujo durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml), después de lo cual la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico (2 N). Después, se añadió acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se lavó tres veces con agua y dos veces con salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 0,88 g del compuesto del título.

$C_{12}H_{16}O_2$ (192,11), LCMS (ESI): 193,13 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,77 (c, 4H), 4,41 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,22-1,62 (m, 6H).

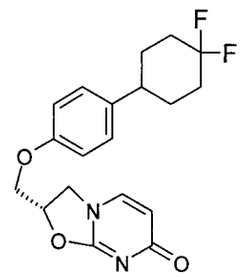
Etapas 2 a 4: (S)-2-(4-Ciclohexiloxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclohexiloxi-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -33,21 (c 0,557, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{22}N_2O_4$ (342,15), LCMS (ESI): 343,17 (M^++H).

Ejemplo 24

(S)-2-[4-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-fenol

A una solución de 4-(4-hidroxi-fenil)-ciclohexanona (5 g, 26,3 mmol) se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino)azufre (29,1 g, 131 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en una botella de plástico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió EtOH (14 gotas) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 horas más. La mezcla de reacción se vertió en agua en agua (140 ml) y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título (2,8 g).

$C_{12}H_{14}F_2O$ (212,10), LCMS (Cl): 212,09 (M^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,09 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 4,57 (s, 1H), 2,54 (m, 1 H), 2,18 (m, 2H), 1,67-1,97 (m, 6H).

Etapas 2 a 4: (S)-2-[4-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

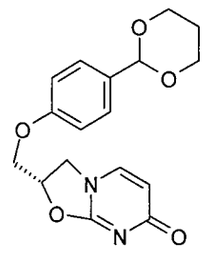
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1.

$C_{19}H_{20}F_2N_2O_3$ (362,14), LCMS (ESI): 363,15 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,33 (s a, 1H), 4,22-4,43 (m, 3H), 4,09 (AB-m, 1H), 2,68 (s a, 1H), 1,55-2,15 (m, 8H).

Ejemplo 25

(S)-2-(4-1,3-Dioxinan-2-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-1,3-Dioxinan-2-il-fenol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en Gopinath et al., J. Org. Chem. 2002, 67, 5842-5845.

$C_{10}H_{12}O_3$ (180,07), LCMS (ESI): 181,09 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,34 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,73 (c, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).

Etapas 2 a 4: (S)-2-(4-1,3-Dioxinan-2-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-1,3-dioxinan-2-il-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1.

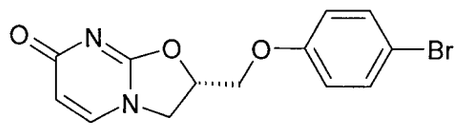
$[\alpha]_D^{25}$ -57,00 (c 0,553, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{18}N_2O_5$ (330,34), LCMS (ESI): 331,08 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,33 (s a, 1H), 4,26-4,43 (m, 3H), 4,07-4,15 (m, 3H), 3,91 (m, 2H), 1,89-2,06 (m, 1H), 1,42 (d, 1H).

Ejemplo 26

2(S)-(4-Bromo-fenoximetil)-2,3(S)-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: (S)-2-(4-Bromo-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromofenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

$C_9H_9BrO_2$ (227,97), LCMS (ESI): 270,06 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,35 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,22 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,91 (t, 1H), 2,76 (dd, 1H).

Etapa 2: (S)-5-(4-Bromo-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-2-(4-bromo-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{10}H_{11}BrN_2O_2$ (270), LCMS (ESI): 271,03 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,39 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,03 (AB-m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H).

Etapa 3: 2(S)-(4-Bromo-fenoximetil)-2,3(S)-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

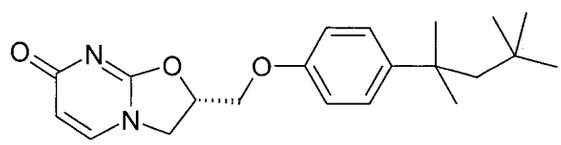
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-bromo-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$ (321,99), LCMS (ESI): 323,01 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,75 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 5,81 (d, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,24-4,44 (m, 3H), 4,10 (dd, 1H).

Ejemplo 27

2(S)-[4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona



Etapa 1: (S)-2-(4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

$C_{17}H_{26}O_2$ (262,19), LCMS (ESI): 304,23 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,19 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,76 (dd, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,35 (s, 6H), 0,72 (s, 9H).

Etapa 2: (S)-5-(4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-2-(4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{28}N_2O_2$ (304,22), LCMS (ESI): 305,2 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,25 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,04 (AB-m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 2,19 (muy a, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,34 (s, 6H), 0,71 (s, 9H).

Etapa 3: 2(S)-[4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona

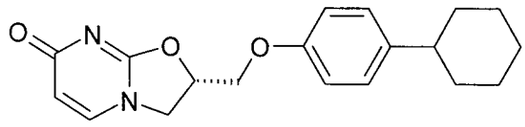
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -43,52 (c 0,551, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356,21), LCMS (ESI): 357,18 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,22-4,39 (m, 4H), 1,70 (s, 2H), 1,34 (s, 6H), 0,70 (s, 9H).

Ejemplo 28

2(S)-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: (S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclohexil-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

$C_{15}H_{20}O_2$ (232,15), LCMS (ESI): 274,19 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,12 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,17 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,89 (t, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 5H), 1,31-1,43 (m, 5H).

Etapa 2: (S)-5-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{16}H_{22}N_2O_2$ (274,17), LCMS (ESI): 275,16 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ7,13 (d, 2H), 6,85 (dd, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,2 (muy a, 1H), 4,05 (AB-m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 2,45 (s a, 2H), 1.17-1,93 (m, 10H).

Etapa 3: 2(S)-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

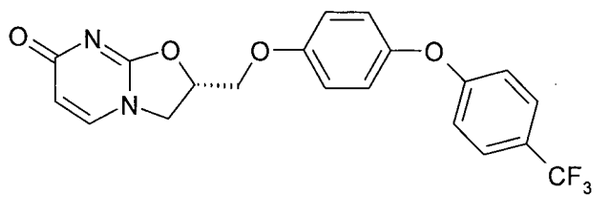
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -56,40 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326,16), LCMS (ESI): 327,16 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,23 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,22-4,38 (m, 4H), 2,45 (s a, 1H), 1,70-1,88 (m, 5H), 1,32-1,43 (m, 5H).

Ejemplo 29

(S)-2-(4-Trifluorometil-fenoxil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



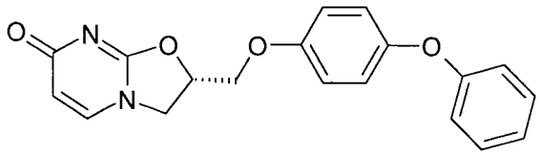
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -31,20 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{15}F_3N_2O_4$ (404,10), LCMS (ESI): 405,09 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,55 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,00 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,24-4,44 (m, 4H).

Ejemplo 30

(S)-2-(4-Fenoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



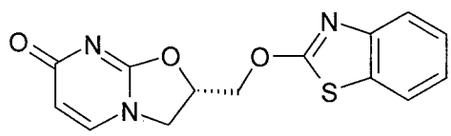
El compuesto del título se preparó a partir de 4-fenoxi-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -0,60 (c 0,503, DMSO).

$C_{19}H_{16}N_2O_4$, LCMS (ESI): 337,11 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (s, 4H), 6,92 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,25-4,45 (m, 3H), 4,12 (AB-m, 1H).

Ejemplo 31

(S)-2-(Benzotiazol-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



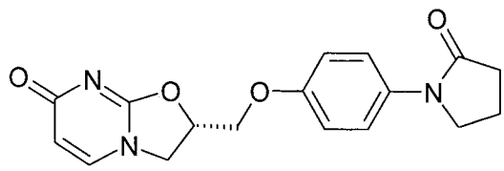
El compuesto del título se preparó a partir de benzotriazol-2-ol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -45,80 (c 0,5, DMSO).

$C_{14}H_{11}N_3O_3S$ (301,05), LCMS (ESI): 302,06 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,74 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,30 (s a, 1H), 4,30-4,58 (m, 3H), 4,08 (AB-m, 1H).

Ejemplo 32

(S)-2-[4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



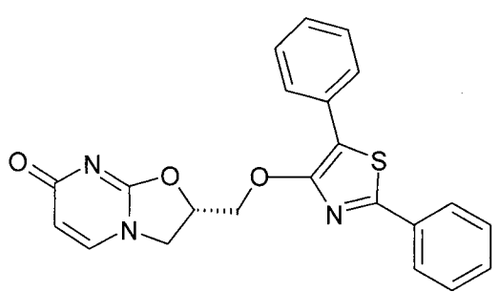
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -9,47 (c 0,507, DMSO).

$C_{17}H_{17}N_3O_4$ (327,12), LCMS (ESI): 328,16 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,33 (s a, 1H), 4,24-4,44 (m, 3H), 4,11 (AB-m, 1H), 3,79 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,04 (m, 2H).

Ejemplo 33

(S)-2-(2,5-Difenil-tiazol-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



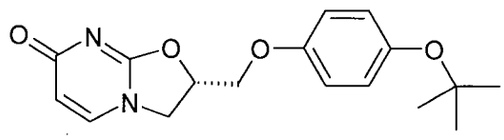
El compuesto del título se preparó a partir de 2,5-difenil-tiazol-4-ol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ +39,93 (c 0,503, DMSO).

$C_{22}H_{17}N_3O_3S$ (403,10), LCMS (ESI): 404,08 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,95 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 5,46 (s a, 1H), 4,83 (s a, 2H), 4,46 (t, 1H), 4,27 (AB-m, 1H).

Ejemplo 34

(S)-2-(4-terc-Butoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



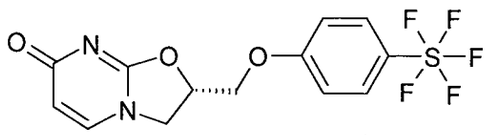
El compuesto del título se preparó a partir de 4-terc-butoxi-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -45,05 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{20}N_2O_4$ (316,14), LCMS (ESI): 317,11 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 6,87 (m, 4H), 5,82 (d, 1H), 5,31 (s a, 1H), 4,21-4,43 (m, 3H), 4,11 (AB-m, 1H), 1,23 (s, 9H).

Ejemplo 35

(S)-2-(4-Pentafluoroazufre-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



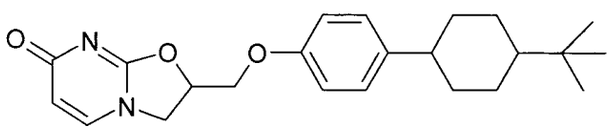
El compuesto del título se preparó a partir de 4-pentafluoroazufre-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1.

$C_{13}H_{11}F_5N_2O_3S$ (370,04), LCMS (ESI): 371,02 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,85 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 5,83 (d, 1H), 5,37 (s a, 1H), 4,39-4,49 (m, 3H), 4,12 (m, 1H).

Ejemplo 36

2-[4-(4-terc-Butil-ciclohexil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-(4-terc-Butil-ciclohexil)-fenoximetil]-oxirano

El compuesto del título se preparó en forma de una mezcla 65:35 de dos isómeros partiendo de 4-terc-butil-ciclohexil-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{19}H_{28}O_2$ (288,20), LCMS (ESI): 330,28 (M^++H+CH_3CN).

Etapa 2: 5-[4-(4-terc-Butil-ciclohexil)-fenoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó en forma de una mezcla 65:35 de dos isómeros partiendo de [4-(4-terc-butil-ciclohexil)-fenoximetil]-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{20}H_{30}N_2O_2$ (330,23), LCMS (ESI): 331,25 (M^++H).

Etapa 3: 2-[4-(4-terc-Butil-ciclohexil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona

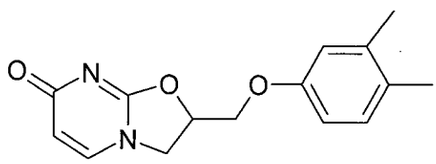
El compuesto del título se preparó a partir de 5-[4-(4-terc-butil-ciclohexil)-fenoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382,22), LCMS (ESI): 383,25 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,21-4,41 (m, 4H), 2,86 (c, 1H), 1,21 (d, 6H).

Ejemplo 37

2-(3,4-Dimetil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(3,4-Dimetil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 3,4-dimetil-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{11}H_{14}O_2$ (178,09), LCMS (ESI): 220,14 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,03 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,89 (t, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,19(s, 3H).

Etapa 2: 5-(3,4-Dimetil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3,4-dimetil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,12), LCMS (ESI): 221,10 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,03 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,03 (AB-m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(3,4-Dimetil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

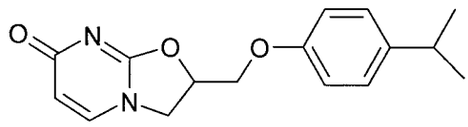
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3,4-dimetil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{15}H_{16}N_2O_3$ (272,11), LCMS (ESI): 273,13 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,75 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,38 (t, 1H), 4,26 (AB-m, 2H), 4,09 (dd, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 38

2-(4-Isopropil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Isopropil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-isopropil-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{12}H_{16}O_2$ (192,11), LCMS (ESI): 234,16 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,15 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,19 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,83-2,94 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H), 1,24 (d, 6H).

Etapa 2: 5-(4-Isopropil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-isopropil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234,13), LCMS (ESI): 235,16 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,15 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,04 (AB-m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 2,86 (c, 1H), 1,22 (d, 6H).

Etapa 3: 2-(4-Isopropil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

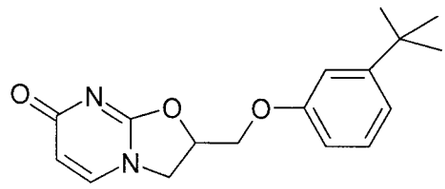
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-isopropil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{16}H_{18}N_2O_3$ (286,13), LCMS (ESI): 287,14 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,21-4,41 (m, 4H), 2,86 (c, 1H), 1,21 (d, 6H).

Ejemplo 39

2-(3-terc-Butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(3-terc-Butil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 3-terc-butil-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206,13), LCMS (ESI): 248,17 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,22 (d, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,92 (t, 1H), 2,78 (dd, 1H), 1,31 (s, 9H).

Etapa 2: 5-(3-terc-Butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3-terc-butil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248,15), LCMS (ESI): 249,17 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,22 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,06 (AB-m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 1,35 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(3-terc-Butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

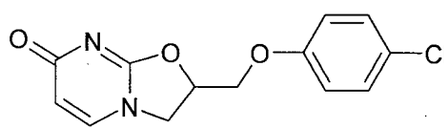
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3-terc-butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (286,13), LCMS (ESI): 301,15 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,20-7,27 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,23-4,42 (m, 4H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 40

2-(4-Cloro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Cloro-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-clorofenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_9H_9ClO_2$ (184,02), LCMS (ESI): 226,07 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,25 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,22 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,91 (t, 1H), 2,78 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(4-Cloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-cloro-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{10}H_{11}ClN_2O_2$ (226,05), LCMS (ESI): 227,06 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H) 4,03 (AB-m, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H).

Etapa 3: 2-(4-Cloro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

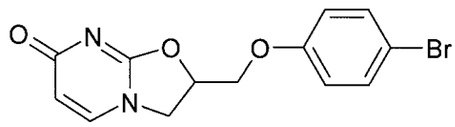
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-cloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{13}H_{11}ClN_2O_3$ (278,05), LCMS (ESI): 279,06 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,22-7,30 (m, 3H), 6,81 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,20-4,44 (m, 4H).

Ejemplo 41

2-(4-Bromo-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Bromo-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromofenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_9H_9BrO_2$ (227,97), LCMS (ESI): 270,03 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,25 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,22 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,91 (t, 1H), 2,76 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(4-Bromo-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-bromo-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{10}H_{11}BrN_2O_2$ (270), LCMS (ESI): 271,02 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,39 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,03 (AB-m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H).

Etapa 3: 2-(4-Bromo-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

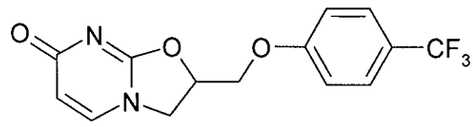
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-bromo-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$ (321,99), LCMS (ESI): 323,01 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,40 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,20-4,44 (m, 4H).

Ejemplo 42

2-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-trifluorometil-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,25 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 4,22 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,91 (t, 1H), 2,76 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{11}H_{11}F_3N_2O_2$ (260,07), LCMS (ESI): 261,08 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,56 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,11 (AB-m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H).

Etapa 3: 2-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

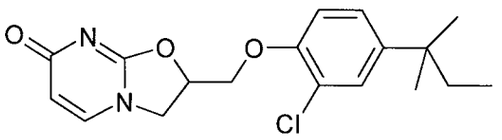
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-trifluorometil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_3$ (312,07), LCMS (ESI): 313,07 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,57 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,27-4,46 (m, 4H).

Ejemplo 43

2-(2-Cloro-4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(2-Cloro-4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-(1,1-dimetil-propil)-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{14}H_{19}ClO_2$ (254,11), LCMS (ESI): 296,13 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,31 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,91 (t, 1H), 2,81 (dd, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 0,67 (t, 3H).

Etapa 2: 5-(2-Cloro-4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-cloro-4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{15}H_{21}ClN_2O_2$ (296,13), LCMS (ESI): 297,42 (M^++H).

Etapa 3: 2-(2-Cloro-4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

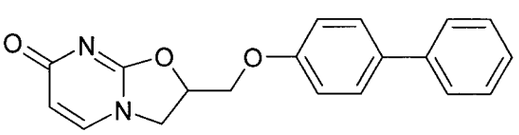
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-cloro-4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{21}ClN_2O_3$ (348,12), LCMS (ESI): 349,12 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,34-4,47 (m, 3H), 4,26 (dd, 1H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 0,66 (t, 3H).

Ejemplo 44

2-(Bifenil-4-oximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(Bifenil-4-oximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-bifenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{15}H_{14}O_2$ (226,09), LCMS (ESI): 268,15 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,49-7,58 (m, 3H), 7,42 (t, 2H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,26 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,93 (t, 1H), 2,79 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(Bifenil-4-oximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(bifenil-4-oximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{16}H_{16}N_2O_2$ (268,12), LCMS (ESI): 269,10 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,26-7,58 (m, 7H), 6,99 (d, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,10 (AB-m, 2H), 3,95 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H).

Etapa 3: 2-(Bifenil-4-oximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

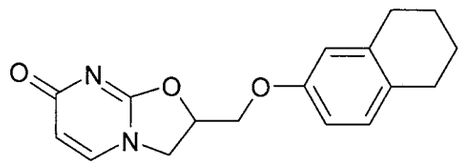
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(bifenil-4-oximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{13}H_{16}N_2O_3$ (320,11), LCMS (ESI): 321,15 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,78 (d, 1H), 7,26 (d, 4H), 7,42 (t, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 5,84 (d, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,32-4,47 (m, 3H), 4,13 (dd, 1H).

Ejemplo 45

2-(5,6,7,8-Tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(5,6,7,8-Tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 5,6,7,8-tetrahidro-nartalen-2-ol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{13}H_{16}O_2$ (204,11), LCMS (ESI): 246,1 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,97 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,89 (t, 1H), 2,64-2,76 (m, 5H), 1,76 (s a, 4H).

Etapa 2: 5-(5,6,7,8-Tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,13), LCMS (ESI): 247,13 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,97 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,00 (AB-m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 2,71 (m, 4H), 1,78 (s a, 4H).

Etapa 3: 2-(5,6,7,8-Tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

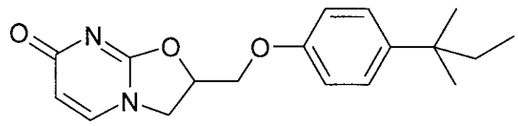
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298,13), LCMS (ESI): 299,13 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,18-4,40 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 1,77 (m, 4H).

Ejemplo 46

2-(4-(1,1-Dimetil-propil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-(1,1-Dimetil-propil)-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(1,1-dimetil-propil)-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220,15), LCMS (ESI): 262,23 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,23 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 0,67 (t, 3H).

Etapa 2: 5-(4-(1,1-Dimetil-propil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262,17), LCMS (ESI): 263,15 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,23 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,05 (AB-m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,0 (muy a, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,67 (t, 3H).

Etapa 3: 2-(4-(1,1-Dimetil-propil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona

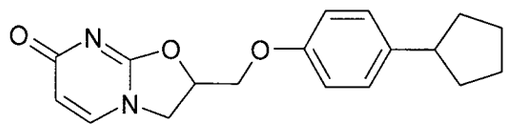
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{22}N_2O_3$ (314,16), LCMS (ESI): 315,15 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,25 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,08 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,22-4,40 (m, 4H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,66 (t, 3H).

Ejemplo 47

2-(4-Ciclopentil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Ciclopentil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclopentil-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{14}H_{18}O_2$ (218,13), LCMS (ESI): 260 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,17 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,17 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 1,97-2,10 (m, 2H), 1,47-1,83 (m, 6H).

Etapa 2: 5-(4-Ciclopentil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-ciclopentil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{15}H_{20}N_2O_2$ (260,15), LCMS (ESI): 261,6 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,17 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,03 (AB-m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,4 (muy a, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,03 (s a, 2H), 1,44 -1,86 (m, 6H).

Etapa 3: 2-(4-Ciclopentil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

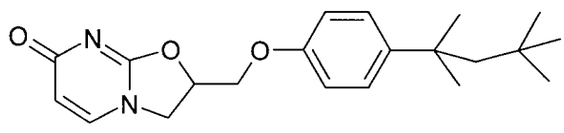
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-ciclopentil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312,14), LCMS (ESI): 313,17 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,75 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,29 (AB-m, 2H), 4,09 (dd, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,38-1,79 (m, 6H).

Ejemplo 48

2-(4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{17}H_{26}O_2$ (262,19), LCMS (ESI): 304,3 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,19 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,76 (dd, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,35 (s, 6H), 0,72 (s, 9H).

Etapa 2: 5-(4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{28}N_2O_2$ (304,22), LCMS (ESI): 305,2 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,25 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,04 (AB-m, 2H), 3,9 (muy a, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,34 (s, 6H), 0,71 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

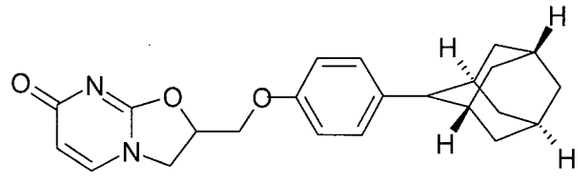
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356,21), LCMS (ESI): 357,18 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,22-4,39 (m, 4H), 1,70 (s, 2H), 1,34 (s, 6H), 0,70 (s, 9H).

Ejemplo 49

2-(4-Triciclo[3.3.1.13,7]decan-2-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Triciclo[3.3.1.13,7]decan-2-il-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-tricloro[3.3.1.13,7]decan-2-il-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{19}H_{24}O_2$ (284,18), LCMS (ESI): 326,27 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,27 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,16 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,89 (t, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,02-2,11 (m, 3H), 1,85-1,91 (m, 6H), 1,72-1,79 (m, 6H).

Etapa 2: 5-(4-Triciclo[3.3.1.13,7]decan-2-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-tricloro[3.3.1.13,7]decan-2-il-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{20}H_{26}N_2O_2$ (326,2), LCMS (ESI): 327,19 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,25 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,88 (s a, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,89-4,05 (m, 3H), 3,69 (dd, 1H), 2,04 (s a, 3H), 1,82 (s a, 6H), 1,72 (s a, 6H).

Etapa 3: 2-(4-Triciclo[3.3.1.13,7]decan-2-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona

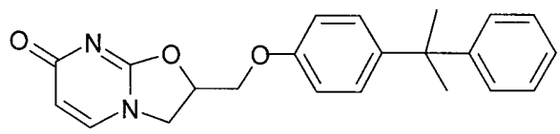
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-triciclo[3.3.1.13,7]decan-2-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{23}H_{26}N_2O_3$ (378,48), LCMS (ESI): 379,18 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,29 (AB-m, 2H), 4,09 (dd, 1H), 2,04 (s a, 3H), 1,82 (s a, 6H), 1,72 (s a, 6H).

Ejemplo 50

2-(4-(1-Metil-1-fenil-etil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-(1-Metil-1-fenil-etil)-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{18}H_{20}O_2$ (268,15), LCMS (ESI): 310,23 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,12-7,28 (m, 7H), 6,82 (d, 2H), 4,17 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,88 (t, 1H), 2,73 (dd, 1H), 1,66 (s, 6H).

Etapa 2: 5-(4-(1-Metil-1-fenil-etil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$ (310,17), LCMS (ESI): 311,14 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,21-7,24 (m, 4H), 7,14 (dd, 3H), 6,81 (dd, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,0 (muy a, 2H), 4,04 (AB-m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,59 (dd, 1H), 1,66 (s, 6H).

Etapa 3: 2-(4-(1-Metil-1-fenil-etil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona

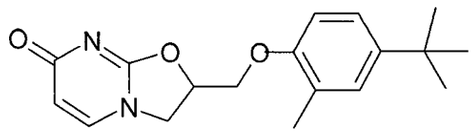
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{22}H_{22}N_2O_3$ (362,16), LCMS (ESI): 363,15 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,14-7,25 (m, 8H), 6,78 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,20-4,38 (m, 4H), 1,66 (s, 6H).

Ejemplo 51

2-(4-terc-Butil-2-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-terc-Butil-2-metil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-terc-butil-2-metil-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220,15), LCMS (ESI): 262,23 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,11-7,18 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,89 (t, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Etapa 2: 5-(4-terc-Butil-2-metil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-terc-butil-2-metil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262,17), LCMS (ESI): 263,14 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,16 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,04 (AB-m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,7 (muy a, 2H), 3,66 (dd, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(4-terc-Butil-2-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

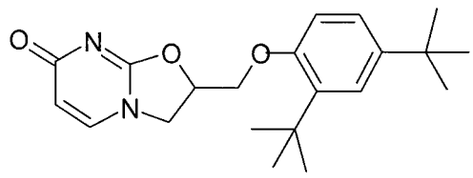
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-terc-butil-2-metil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{22}N_2O_3$ (314,16), LCMS (ESI): 315,14 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 1H), 7,13-7,19 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,40 (t, 1H), 4,27-4,35 (m, 2H), 4,21 (dd, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 52

2-(2,4-Di-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(2,4-Di-terc-butil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 2,4-di-terc-butil-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{17}H_{26}O_2$ (262,19), LCMS (ESI): 304,27 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,33 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,91 (t, 1H), 2,78 (dd, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (s, 9H).

Etapa 2: 5-(2,4-Di-terc-Butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2,4-di-terc-butil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{28}N_2O_2$ (304,22), LCMS (ESI): 305,2 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,34 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 3,87-4,15 (m, 3H), 3,8 (muy a, 2H), 3,68 (dd, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,30 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(2,4-Di-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

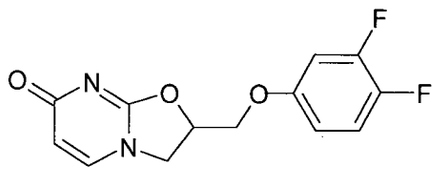
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2,4-di-terc-butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356,21), LCMS (ESI): 357,19 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,34 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,24-4,47 (m, 4H), 1,30 (s, 9H), 1,27 (s, 9H).

Ejemplo 53

2-(3,4-Difluoro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(3,4-Difluoro-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 3,4-difluoro-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_9H_8F_2O_2$ (186,04), LCMS (ESI): 228,09 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,15-7,00 (m, 1H), 6,72-6,81 (m, 1H), 6,59-6,67 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,92 (t, 1H), 2,75 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(3,4-Difluoro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3,4-difluoro-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{10}H_{10}F_2N_2O_2$ (228,07), LCMS (ESI): 229,1 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,07 (c, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,6 (muy a, 2H), 4,00 (AB-m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,59 (dd, 1H).

Etapa 3: 2-(3,4-Difluoro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

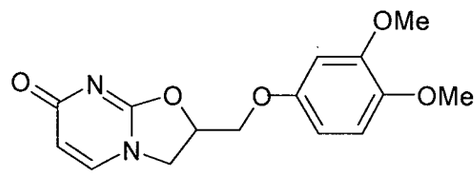
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3,4-difluoro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{13}H_{10}F_2N_2O_3$ (280,06), LCMS (ESI): 281,09 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,38 (c, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,26-4,44 (m, 3H), 4,08 (dd, 1H).

Ejemplo 54

2-(3,4-Dimetoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(3,4-Dimetoxi-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 3,4-dimetoxi-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210,08), LCMS (ESI): 211,09 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,78 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,91 (t, 1H), 2,75 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(3,4-Dimetoxi-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3,4-dimetoxi-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252,11), LCMS (ESI): 253,1 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,77 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 3,82-4,16 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (dd, 1H).

Etapa 3: 2-(3,4-Dimetoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

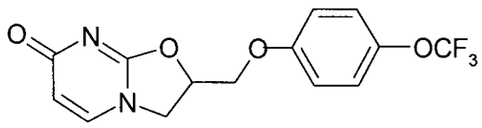
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3,4-dimetoxi-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{15}H_{16}N_2O_5$ (304,11), LCMS (ESI): 305,15 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,27 (AB-m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

Ejemplo 55

2-(4-Trifluorometoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Trifluorometoxi-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-trifluorometoxi-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{10}H_9F_3O_3$ (234,05), LCMS (ESI): 276,1 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,15 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,23 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,92 (t, 1H), 2,76 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(4-Trifluorometoxi-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ (276,07), LCMS (ESI): 277,1 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,15 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,05 (AB-m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H).

Etapa 3: 2-(4-Trifluorometoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

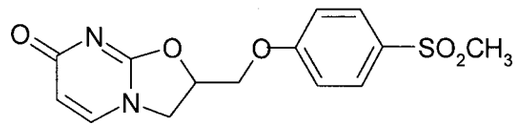
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_4$ (328,07), LCMS (ESI): 329,1 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,29-4,45 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H).

Ejemplo 56

2-(4-Metanosulfonil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Metanosulfonil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-metanosulfonil-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{10}H_{12}O_4S$ (228,04), LCMS (ESI): 270,1 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,87 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 4,36 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,94 (t, 1H), 2,78 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(4-Metanosulfonil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{11}H_{14}N_2O_4S$ (270,06), LCMS (ESI): 271,1 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,89 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,14 (AB-m, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,7 (muy a, 2H).

Etapa 3: 2-(4-Metanosulfonil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

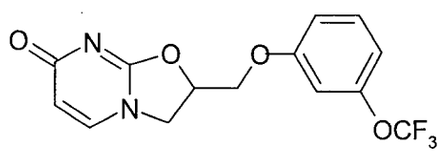
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{14}H_{14}N_2O_5S$ (322,06), LCMS (ESI): 323,11 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,86 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 5,83 (d, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,33-4,54 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 3,16 (s, 3H).

Ejemplo 57

2-(3-Trifluorometoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(3-Trifluorometoxi-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 3-trifluorometoxi-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{10}H_9F_3O_3$ (234,05), LCMS (ESI): 276,1 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,27-7,33 (m, 1H), 6,77-6,89 (m, 3H), 4,25 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,92 (t, 1H) 2,76 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(3-Trifluorometoxi-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3-trifluorometoxi-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ (276,07), LCMS (ESI): 277,1 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,29 (t, 1H), 6,77-6,90 (m, 3H), 4,92 (m, 1H), 4,5 (muy a, 2H), 4,06 (AB-m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H).

Etapa 3: 2-(3-Trifluorometoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

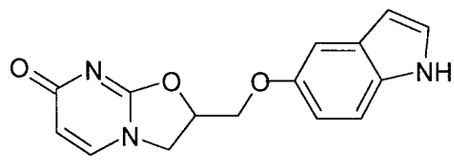
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3-trifluorometoxi-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_4$ (328,07), LCMS (ESI): 329,08 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 6,95-7,05 (m, 3H), 5,83 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,32-4,46 (m, 3H), 4,11 (dd, 1 H).

Ejemplo 58

2-(1H-Indol-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 5-Oxiranilmetoxi-1H-indol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-hidroxiindol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189,07), LCMS (ESI): 190,1 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,10 (s a, 1H), 7,10-7,31 (m, 3H), 6,90 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,91 (t, 1H), 2,78 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(1H-Indol-5-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 5-oxiranilmetoxi-1H-indol empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (231,1), LCMS (ESI): 232,1 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9,4 (muy a, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,6 (muy a, 2H), 4,09 (AB-m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H).

Etapa 3: 2-(1H-Indol-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

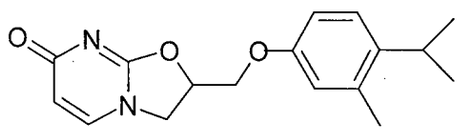
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(1H-indol-5-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{15}H_{13}N_3O_3$ (283,09), LCMS (ESI): 284,09 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10,96 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,40 (t, 1H), 4,30 (AB-m, 2H), 4,14 (dd, 1H).

Ejemplo 59

2-(4-Isopropil-3-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Isopropil-3-metil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-isopropil-3-metil-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206,13), LCMS (ESI): 248,19 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,14 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,89 (t, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,19 (d, 6H).

Etapa 2: 5-(4-Isopropil-3-metil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-isopropil-3-metil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248,15), LCMS (ESI): 249,14 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,14 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,01 (AB-m, 2H), 4,0 (muy a, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,07 (c, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,90 (d, 6H).

Etapa 3: 2-(4-Isopropil-3-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

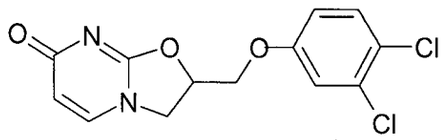
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-isopropil-3-metil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (300,15), LCMS (ESI): 301,13 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,23 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,63-6,72 (m, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,20-4,38 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,19 (d, 6H).

Ejemplo 60

2-(3,4-Dicloro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(3,4-Dicloro-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 3,4-dicloro-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_9H_8Cl_2O_2$ (217,99), LCMS (ESI): 260,07 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,32 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,92 (t, 1H), 2,75 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(3,4-Dicloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{10}H_{10}Cl_2N_2O_2$ (260,01), LCMS (ESI): 261,01 (M^++H).

Etapa 3: 2-(3,4-Dicloro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

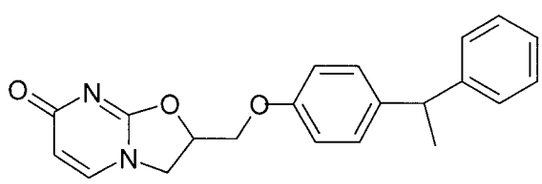
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3,4-dicloro-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_3$ (312,01), LCMS (ESI): 313 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,36 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,20-4,43 (m, 4H).

Ejemplo 61

2-(4-(1-Fenil-etil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-(1-Fenil-etil)-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(1-fenil-etil)-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{17}H_{18}O_2$ (254,13), LCMS (ESI): 296,16 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,07-7,35 (m, 7H), 6,85 (d, 2H), 4,04-4,21 (m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,89 (t, 1H), 2,74 (dd, 1H), 1,61 (d, 3H).

Etapa 2: 5-(4-(1-Fenil-etil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(1-fenil-etil)-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{20}N_2O_2$ (296,15), LCMS (ESI): 297,43 (M^++H).

Etapa 3: 2-(4-(1-Fenil-etil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

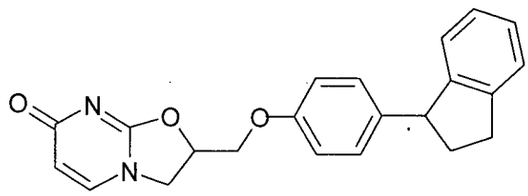
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-(1-fenil-etil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{20}H_{20}O_2$ (348,15), LCMS (ESI): 349,14 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,12-7,31 (m, 8H), 6,79 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,19-4,38 (m, 4H), 4,11 (c, 1H), 1,61 (d, 3H).

Ejemplo 62

2-(4-Indan-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Indan-1-il-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-indan-1-il-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{18}H_{18}O_2$ (266,13), LCMS (ESI): 308,16 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,23-7,30 (m, 1H), 7,06-7,21 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,28 (t, 1 H), 4,19 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,86-3,06 (m, 3H), 2,76 (dd, 1H), 2,49-2,61 (m, 1H), 1,93-2,09 (m, 1H).

Etapa 2: 5-(4-Indan-1-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-indan-1-il-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{19}H_{20}N_2O_2$ (308,15), LCMS (ESI): 309,45 (M^++H).

Etapa 3: 2-(4-Indan-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

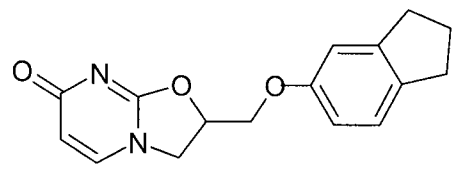
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-indan-1-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{22}H_{20}N_2O_3$ (360,15), LCMS (ESI): 361,15 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,29 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,22-4,41 (m, 5H), 2,98 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

Ejemplo 63

2-(Indan-5-il-oximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(Indan-5-il-oximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 5-indanol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{12}H_{14}O_2$ (190,09), LCMS (ESI): 232,12 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,10 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,78-2,93 (m, 5H), 2,74 (m, 1H), 2,07 (t, 2H).

Etapa 2: 5-(Indan-5-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(indan-5-il-oximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,12), LCMS (ESI): 233,11 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,12 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,2 (muy a, 2H), 4,04 (AB-m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 2,85 (s a, 4 H), 2,07 (m, 2H).

Etapa 3: 2-(Indan-5-il-oximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

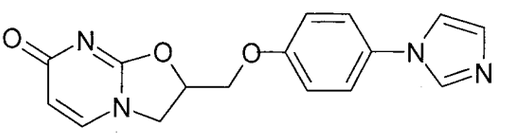
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(indan-5-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284,11), LCMS (ESI): 285,12 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,19-4,41 (m, 4H), 2,85 (c, 4H), 2,08 (c, 2H).

Ejemplo 64

2-(4-Imidazol-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 1-(4-Oxiranilmetoxi-fenil)-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 4-imidazol-1-il-fenol y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216,08), LCMS (ESI): 217,09 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,76 (s, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,29 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,93 (t, 1H), 2,77 (dd, 1H).

Etapa 2: 5-(4-Imidazol-1-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-oxiranilmetoxi-fenil)-1H-imidazol empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{13}H_{14}N_4O_2$ (258,11), LCMS (ESI): 259,12 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,76 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,10 (AB-m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 2,5 (muy a, 2H).

Etapa 3: 2-(4-Imidazol-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

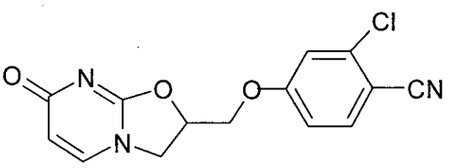
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-imidazol-1-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{16}H_{14}N_4O_3$ (310,1), LCMS (ESI): 311,1 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,76 (s, 1H), 7,31 (t, 3H), 7,20 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,28-4,47 (m, 4H).

Ejemplo 65

2-Cloro-4-(7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetoxi)-benzonitrilo



Etapa 1: 2-Cloro-4-oxiranilmetoxi-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo y epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 2.

$C_{10}H_8ClNO_2$ (209,02), LCMS (ESI): 210,05 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,58 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,94 (t, 1H), 2,76 (dd, 1H).

Etapa 2: 4-(2-Amino-4,5-dihidro-oxazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-oxiranilmetoxi-benzonitrilo empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{11}H_{10}ClN_3O_2$ (251,05), LCMS (ESI): 252,07 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,59 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,11 (AB-m, 2H), 3,95 (dd, 1H), 3,6 (muy a, 2H), 3,63 (dd, 1H).

Etapa 3: 2-Cloro-4-(7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetoxi)-benzonitrilo

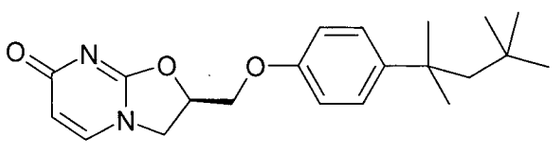
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-benzonitrilo empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1.

$C_{14}H_{10}ClN_3O_3$ (303,04), LCMS (ESI): 304,06 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,92 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,35-4,57 (m, 3H), 4,04-4,12 (m, 1H).

Ejemplo 66

2(R)-[4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona



Etapa 1: (R)-2-(4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenol y S-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

$C_{17}H_{26}O_2$ (262,19), LCMS (ESI): 304,23 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,19 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,76 (dd, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,35 (s, 6H), 0,72 (s, 9H).

Etapa 2: (R)-5-(4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-2-(4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{18}H_{28}N_2O_2$ (304,22), LCMS (ESI): 305,2 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,25 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,04 (AB-m, 2H), 3,9 (dd, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,34 (s, 6H), 0,71 (s, 9H).

Etapa 3: 2(R)-[4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona

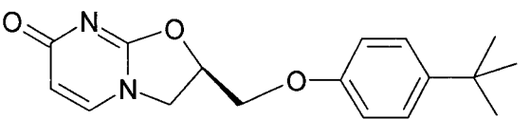
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-5-(4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -45,23 (c 0,489, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356,21), LCMS (ESI): 357,18 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,22-4,39 (m, 4H), 1,70 (s, 2H), 1,34 (s, 6H), 0,70 (s, 9H).

Ejemplo 67

2(R)-(4-terc-Butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: (R)-2-(4-terc-Butil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-terc-butil-fenol y S-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206,13), LCMS (ESI): 248,18 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,30 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,30 (s, 9H).

Etapa 2: (R)-5-(4-terc-Butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-2-(4-terc-butil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248,15), LCMS (ESI): 249,13 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,32 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,05 (AB-m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 1,96 (muy a, 2H), 1,30 (s, 9H).

Etapa 3: 2(R)-(4-terc-Butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

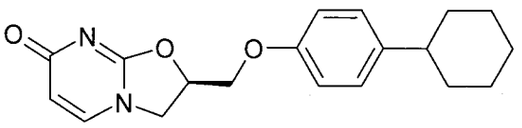
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-5-(4-terc-butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ +52,20 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (300,14), LCMS (ESI): 301,13 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,31 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,23-4,42 (m, 4H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 68

2(R)-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: (R)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-oxirano

El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclohexil-fenol y S-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

$C_{15}H_{20}O_2$ (232,15), LCMS (ESI): 274,18 (M^++H+CH_3CN).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,12 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,17 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,89 (t, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 5H), 1,31-1,43 (m, 5H).

Etapa 2: (R)-5-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-oxirano empleando los procedimientos indicados en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

$C_{16}H_{22}N_2O_2$ (274,17), LCMS (ESI): 275,16 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ7,13 (d, 2H), 6,85 (dd, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,2 (muy a, 1H), 4,05 (AB-m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 2,45 (s a, 2H), 1.17-1,93 (m, 10H).

Etapa 3: 2(R)-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

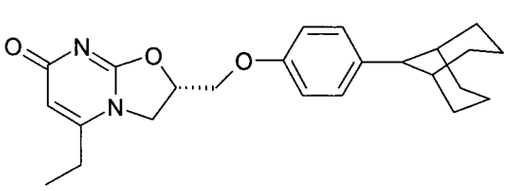
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina empleando los procedimientos indicados en la Etapa 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ +52,40 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326,16), LCMS (ESI): 327,16 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,23 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,22-4,38 (m, 4H), 2,45 (s a, 1H), 1,70-1,88 (m, 5H), 1,32-1,43 (m, 5H).

Ejemplo 69

(*S*)-2-(4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



A una solución de (*S*)-5-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,26 g, 0,828 mmol), preparada de acuerdo con los procedimientos indicados en las

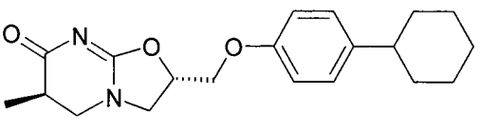
Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1 y partiendo de R-epiclorohidrina y 4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenol (preparado con el mismo procedimiento que se ha indicado en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 20), en etanol (5 ml) se le añadió 2-pentinoato de etilo (0,157 g, 1,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 4-6%/cloruro de metileno para producir 120 mg de (*S*)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona. $[\alpha]_D^{25}$ -36,89 (c 0,501, $CHCl_3$).

$C_{24}H_{30}N_2O_3$ (394,22), LCMS (ESI): 395,19 (MH^+).

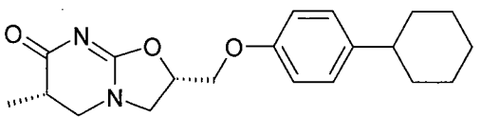
^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,29 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,23-4,38 (m, 4H), 2,73 (s a, 1H), 2,49 (c, 2H), 2,38 (s a, 2H), 1,34-2,07 (m, 12H), 1,28 (t, 3H).

Ejemplo 70

(2S,6R)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



(2S,6S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Una mezcla de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,85 g, 3,09 mmol), preparada de acuerdo con los procedimientos indicados en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1 y partiendo de R-epiclorohidrina, 4-ciclohexilfenol y metacrilato de metilo (3,72 g, 37,15 mmol) estabilizada con hidroquinona se calentó a 90ºC durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con isopropanol al 2-6%/cloruro de metileno para producir (2S,6R)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona y (2S,6S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (total 0,79 g).

(2S,6R)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona. $[\alpha]_D^{25}$ +78,40 (c 0,5, DMSO).

$C_{20}H_{26}N_2O_3$ (342,19), LCMS (ESI): 343,20 (MH^+).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,18 (2H, d), 6,85 (2H, d), 5,16 (1H, m), 4,23 (1H, dd), 4,18 (1H, dd), 3,85 (1H, dd), 3,59 (2H, m), 3,13 (1H, dd), 2,50 (1H, ddc), 2,42 (1H, m), 1,65-1,82 (5H, m), 1,20-1,40 (5H, m), 1,06 (3H, d).

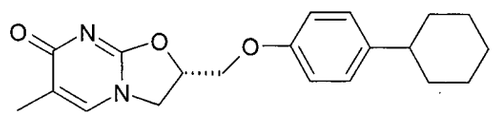
(2S,6S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona. $[\alpha]_D^{25}$ +102,29 (c 0,503, DMSO).

$C_{20}H_{26}N_2O_3$ (342,19), LCMS (ESI): 343,18 (MH^+).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,18 (2H, d), 6,85 (2H, d), 5,16 (1H, m), 4,26 (1H, dd), 4,17 (1H, dd), 3,90 (1H, dd), 3,59 (2H, m), 3,13 (1H, dd), 2,50 (1H, ddc), 2,43 (1H, m), 1,65-1,82 (5H, m), 1,20-1,40 (5H, m), 1,06 (3H, d).

Ejemplo 71

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



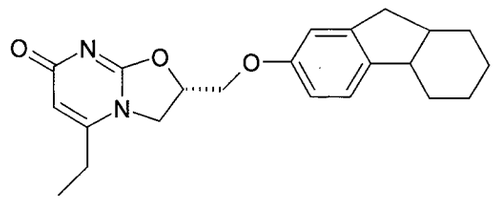
A una solución de (2S,6S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (38 mg, 0,111 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadieron 96 mg (1,11 mmol) de óxido de manganeso (IV). La mezcla de reacción se calentó a 110ºC durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con isopropanol al 2-7%/cloruro de metileno para producir 8 mg de (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340,17), LCMS (ESI): 341,20 (MH^+).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,13 (2H, d), 7,12 (1H, s), 6,80 (2H, d), 5,22 (1H, m), 4,22-4,36 (4H, m), 2,45 (1H, m), 2,01 (3H, s), 1,69-1,88 (5H, m), 1,33-1,44 (5H, m).

Ejemplo 72

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-4bH-fluoren-2-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

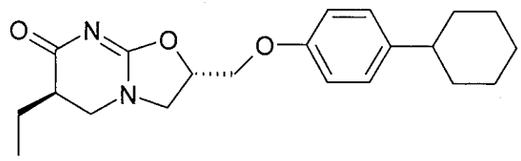


A una solución de (S)-5-(5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (16 mg, 0,055 mmol), preparada de acuerdo con los procedimientos de las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1 y partiendo de R-epiclorohidrina y 5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-ol (preparado por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 19), en etanol (2 ml) se le añadió 2-pentinoato de etilo (4,2 mg, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y después se cargó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 2-6%/cloruro de metileno para producir 8 mg de (S)-5-etil-2-(5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona. $C_{22}H_{25}N_2O_3$ (366,19), LCMS (ESI): 367,21 (MH^+).

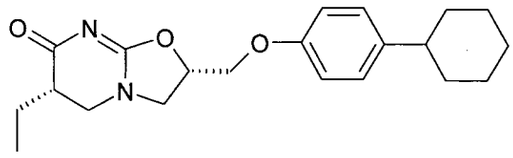
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,36 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,50-3,68 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 2,12 (dd, 1H), 1,62-1,91 (m, 4H), 0,49-1,15 (m, 11H).

Ejemplo 73

(2S,6R)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



(2S,6S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Una mezcla de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,85 g, 3,09 mmol), preparada de acuerdo con los procedimientos indicados en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1 y partiendo de R-epiclorohidrina, 4-ciclohexilfenol y etilacrilato de etilo (1,0 g, 7,57 mmol) en n-butanol (2 ml) se calentó a 90°C 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con isopropanol al 2-6%/cloruro de metileno para producir (2S,6R)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (0,24 mg) y (2S,6S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (0,34 g).

(2S,6R)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona. $[\alpha]_D^{25}$ +32,12 (c 0,504, DMSO).

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356,20), LCMS (ESI): 357,23 (MH^+).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,18 (2H, d), 6,85 (2H, d), 5,16 (1H, m), 4,24 (1H, dd), 4,18 (1H, dd), 3,86 (1H, dd), 3,58 (2H, m), 3,22 (1H, dd), 2,43 (1H, m), 2,31 (1H, m), 1,65-1,82 (6H, m), 1,28-1,40 (5H, m), 1,21 (1H, m), 0,89 (3H, t).

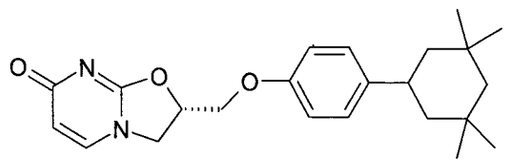
(2S,6S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

$C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356,20), LCMS (ESI): 357,23 (MH^+).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,18 (2H, d), 6,85 (2H, d), 5,16 (1H, m), 4,26 (1H, dd), 4,17 (1H, dd), 3,90 (1H, dd), 3,57 (2H, m), 3,22 (1H, dd), 2,43 (1H, m), 2,31 (1H, m), 1,65-1,82 (6H, m), 1,28-1,46 (5H, m), 1,21 (1H, m), 0,89 (3H, t).

Ejemplo 74

(S)-2-[4-(3,3,5,5-Tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-(3,3,5,5-Tetrametil-ciclohexil)-fenol

A Pd al 10%/C (0,17 g) en una atmósfera de N_2 se le añadió 1-benciloxi-4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohex-1-enil)-benceno (1,7 g, 5,3 mmol), preparado por un procedimiento sustancialmente similar al de la Etapa 1 del Ejemplo 18, en MeOH (15 ml) y EtOAc (15 ml). Esta mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,19 g).

$C_{16}H_{24}O$ (232,18), LCMS (Cl): 232,15 (M^+).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,10 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,55 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,11-1,34 (m, 4H), 1,08 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

Etapas 2 a 4: (S)-2-[4-(3,3,5,5-Tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

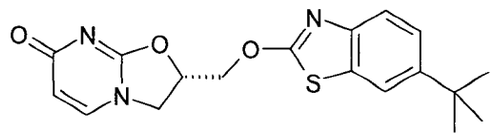
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos de las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1.

$C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382,23), LCMS (ESI): 383,23 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) 7,76 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,24-4,44 (m, 3H), 4,09 (AB-m, 1H), 2,70-2,87 (m, 1H), 1,44 (d, 2H), 1,10-1,30 (m, 4H), 1,06 (s, 6H), 0,90 (s, 6H).

Ejemplo 75

(S)-2-(6-terc-Butil-benzotiazol-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



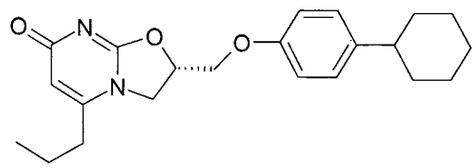
El compuesto del título se preparó a partir de 5-terc-butil-benzotriazol-2-ol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos de las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ +6,08 (c 0,51, $CHCl_3$).

$C_{18}H_{19}N_3O_3S$ (357,12), LCMS (ESI): 358,02 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) 7,74 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 5,81 (d, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,26-4,55 (m, 3H), 4,08 (AB-m, 1H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 76

(*S*)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-propil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



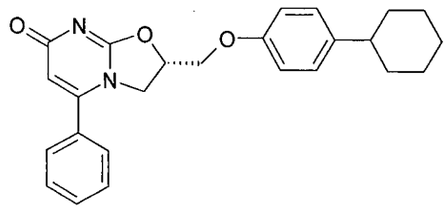
Se disolvió (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,37 g, 1,35 mmol), preparada de acuerdo con los procedimientos de las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1 y partiendo de R-epiclorohidrina y 4-ciclohexilfenol, en etanol (6 ml). Después, se añadió 2-hexinoato de metilo (0,34 g, 2,70 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido cristalino resultante se aisló por filtración, se lavó 3 veces con heptano y se secó al vacío para producir 135 mg (rendimiento de 27%) de (*S*)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-propil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona en forma de un sólido blanco.

$C_{22}H_{28}N_2O_3$ (368,48), LCMS (ESI): 369,21 (MH^+)

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,14 (2H, d), 6,84 (2H, d), 5,63 (1H, s), 5,29 (1H, m), 4,11-4,44 (4H, m), 2,45 (3H, m), 1,64-1,80 (5H, m), 1,55-1,64 (2H, m), 1,16-1,42 (5H, m), 0,96 (3H, t).

Ejemplo 77

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-fenil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



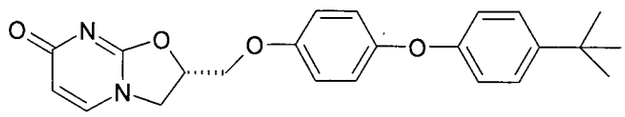
El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y fenilpropiolato de etilo empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 76. $[\alpha]_D^{25}$ +100,26 (c 0,507, DMSO).

$C_{25}H_{26}N_2O_3$ (402,50), LCMS (ESI): 403,19 (MH^+)

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,56 (5H, m), 7,14 (2H, d), 6,84 (2H, d), 5,84 (1H, s), 5,25 (1H, m), 4,21-4,38 (3H, m), 3,97 (1H, m), 2,43 (1H, m), 1,65-1,80 (5H, m), 1,15-1,42 (5H, m).

Ejemplo 78

(S)-2-[4-(4-terc-Butil-fenoxi)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



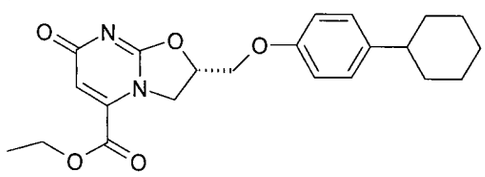
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-terc-butilfenoxi)-fenol (preparado de acuerdo con los procedimientos de Yeager, et. al., *Synthesis.* 1991, 63-68) y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -35,00 (c 0,571, $CHCl_3$).

$C_{23}H_{24}N_2O_4$ (392,17), LCMS (ESI): 393,15 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,97 (s, 4H), 6,85 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,24-4,43 (m, 3H), 4,11 (AB-m, 1H), 1,27 (s, 9H).

Ejemplo 79

Éster etílico del ácido (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidina-5-carboxílico



A una solución de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,5 g, 1,82 mmol), preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en las Etapas 1 y 2 del

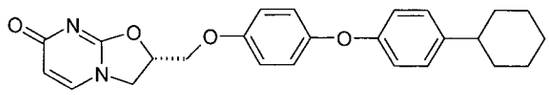
Ejemplo 1 y partiendo de R-epiclorohidrina y 4-ciclohexilfenol en etanol (10 ml) se le añadió acetilenodicarboxilato de dietilo (0,39 g, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 horas y después se almacenó en un congelador durante una noche. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. El sólido cristalino resultante se aisló por centrifugación y se secó al vacío a 60°C para producir 427 mg de éster etílico del ácido (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidina-5-carboxílico. $[\alpha]_D^{25}$ -16,15 (c 0,52, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{26}N_2O_5$ (398,18), LCMS (ESI): 399,20 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,13 (2H, d), 6,80 (3H, m), 5,21 (1H, m), 4,62-4,78 (2H, m), 4,39 (2H, c), 4,20-4,33 (2H, m), 2,45 (s a, 1H), 1,67-1,88 (m, 5H), 1,18-1,43 (8H, m).

Ejemplo 80

(S)-2-[4-(4-Ciclohexil-fenoxi)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



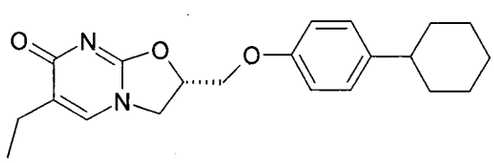
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-ciclohexilfenoxi)-fenol (preparado de acuerdo con los procedimientos de Yeager, et. al., *Synthesis.* 1991, 63-68) y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -33,76 (c 0,563, $CHCl_3$).

$C_{25}H_{26}N_2O_4$ (418,18), LCMS (ESI): 419,20 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,97 (s, 4H), 6,83 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,23-4,46 (m, 3H), 4,12 (AB-m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,66-1,84 (m, 5H), 1,14-1,43 (m, 5H).

Ejemplo 81

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



A una solución de (2S,6R)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (108 mg, 0,41 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (360 mg, 4,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante tres días. La mezcla de reacción se filtró sin refrigeración y el filtrado se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con isopropanol

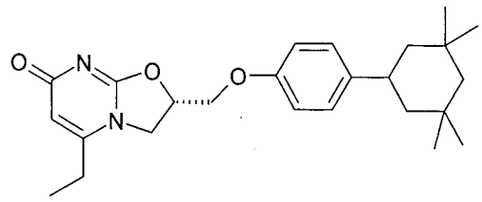
al 2-7%/cloruro de metileno para producir 8 mg de (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona. $[\alpha]_D^{25}$ -22,40 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354,19), LCMS (ESI): 355,21 (MH^+).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,13 (2H, d), 7,04 (1H, s), 6,81 (2H, d), 5,23 (1H, m), 4,19-4,39 (4H, m), 2,40-2,53 (3H, m), 1,67-1,87 (5H, m), 1,13-1,42 (8H, m).

Ejemplo 82

(S)-5-Etil-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



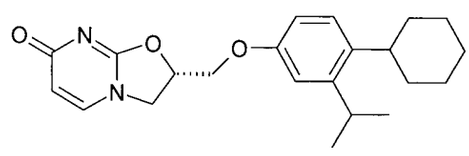
A una solución de 5-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,15 g, 0,454 mmol), preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1 y partiendo de R-epiclorohidrina y 4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenol (preparado usando el mismo procedimiento que en la etapa 1 del Ejemplo 74), en etanol (5 ml) se le añadió 2-pentinoato de etilo (0,086 g, 0,681 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 4%/cloruro de metileno para producir 23 mg de (S)-5-etil-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

$C_{25}H_{34}N_2O_3$ (410,26), LCMS (ESI): 411,25 (MH^+).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7,15 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,20-4,38 (m, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,50 (c, 2H), 1,55 (m, 2H) 1,11-1,35 (m, 7H), 1,08 (s, 6H), 0,93 (s, 6H)

Ejemplo 83

(S)-2-(4-Ciclohexil-3-isopropil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapas 1 y 2: 1-ciclohexil-4-metoxi-2-isopropil-benceno

Se preparó 1-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benceno de acuerdo con los procedimientos de Konishi et. al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1989, 62, 591-593. A una solución de 1-bromo-2-

isopropil-4-metoxi-benceno (4,5 g, 19,7 mmol) se le añadió BuLi (1,6 M en hexano, 14,8 ml, 23,7 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 40 min, seguido de la adición gota a gota de $B(O\text{-}iPr)_3$. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas y después se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl (1 N) y se extrajo tres veces con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-30%/heptano) proporcionó 2,3 g de ácido 4-metoxi-2-isopropil-fenilborónico.

Se preparó ciclohexil-4-metoxi-2-isopropil-benceno en dos etapas por un acoplamiento de Suzuki de ácido 4-metoxi-2-isopropil-fenilborónico y triflato de ciclohexenol siguiendo los procedimientos de Carmen et. al., *Synlett* 2005, N° 10, págs. 1601-1605, para obtener 1-ciclohex-1-enil-2-isopropil-4-metoxi-benceno, que después se hidrogenó (Pd/C, H_2, MeOH) para formar 1-ciclohexil-4-metoxi-2-isopropil-benceno.

$C_{16}H_{24}O$ (232,18), LCMS (EI): 232,17 (M^+).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,15 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,22 (quint., 1H), 2,72 (s a, 1H), 1,67- 1,92 (m, 5H), 1,27- 1,48 (m, 5H), 1,23 (d, 6H).

Etapa 3: 4-Ciclohexil-3-isopropil-fenol

A 1-ciclohexil-4-metoxi-2-isopropil-benceno (2,09 g, 9,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2, 22,5 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a 0°C durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (5 ml), después de lo cual se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-2%/heptano) proporcionó 2,36 g del compuesto del título.

$C_{15}H_{22}O_3$ (218,16), LCMS (ESI): 219,18 (M^++H).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,09 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,20 (quint., 1H), 2,72 (s a, 1H), 1,63- 1,92 (m, 5H), 1,12- 1,48 (m, 5H), 1,21 (d, 6H).

Etapas 4 a 6: (S)-2-(4-Ciclohexil-3-isopropil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclohexil-3-isopropil-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1.

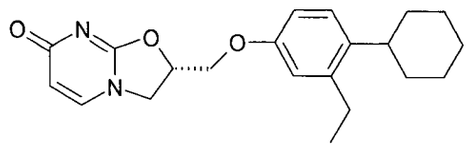
$[\alpha]_D^{25}$ -54,00 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{18}N_2O_3$ (368,20), LCMS (ESI): 369,23 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,26 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,18-4,44 (m, 4H), 3,22 (quint., 1H), 2,74 (s a, 1H), 1,67- 1,89 (m, 5H), 1,20- 1,50 (m, 5H), 1,21 (d, 6H).

Ejemplo 84

(S)-2-(4-Ciclohexil-3-etil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-Ciclohexil-3-etil-fenol

Se preparó 4-ciclohexil-3-etil-fenol empleando los procedimientos de las etapas 1 a 3 del Ejemplo 83.

$C_{14}H_{20}O$ (204,15), LCMS (ESI): 205,17 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,08 (d, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 2,62 (m, 3H), 1,68-1,90 (m, 5H), 1,17- 1,50 (m, 5H), 1,19 (t, 3H).

Etapas 2 a 4: (S)-2-(4-Ciclohexil-3-etil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

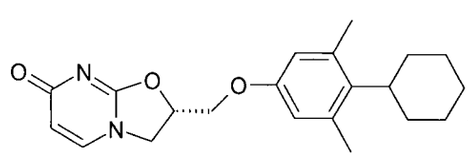
El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclohexil-3-etil-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -51,60 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354,19), LCMS (ESI): 355,19 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,64-6,73 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,18-4,43 (m, 4H), 2,58-2,74 (m, 3H), 1,63- 1,93 (m, 5H), 1,20- 1,50 (m, 5H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 85

(S)-2-(4-Ciclohexil-3,5-dimetil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-Ciclohexil-3,5-dimetil-fenol

Se preparó 4-ciclohexil-3,5-dimetil-fenol de acuerdo con los procedimientos de Boisselet et. al., FR 1315008.

$C_{14}H_{20}O$ (204,15), LCMS (ESl): 205,17 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,48 (s, 2H), 4,37 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,36 (s a, 6H), 1,15-1,95 (m, 10H).

Etapas 2 a 4: (S)-2-(4-Ciclohexil-3,5-dimetil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

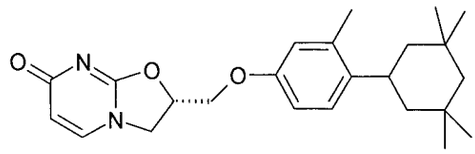
El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclohexil-3,5-dimetil-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -4,40 (c 0,5, DMSO).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354,19), LCMS (ESI): 355,19 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-D6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 6,50 (s a, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,73 (t, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,32 (s a, 6H), 1,22- 1,89 (m, 10H).

Ejemplo 86

2-[3-Metil-4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 3-Metil-4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenol

Se preparó 3,3,5,5-tetrametil-ciclohex-1-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico de acuerdo con los procedimientos de Hanack et. al., *J. Heterocyclic Chem. 1988, Nº 10, pág. 1237-1241.* Se preparó 4-metoxi-2-metil-1-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohex-1-enil)-benceno en dos etapas por un acoplamiento de Suzuki de ácido 4-metoxi-2-metil-fenilborónico y 3,3,5,5-tetrametil-ciclohex-1-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico siguiendo los procedimientos de Carmen et. al., *Synlett* 2005, Nº 10, pág. 1601-1605, para obtener 4-metoxi-2-metil-1-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohex-1-enil)-benceno, que después se hidrogenó para formar 1-ciclohexil-4-metoxi-2-metil-benceno.

A 1-ciclohexil-4-metoxi-2-etil-benceno (1,86 g, 7,15 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2, 17,88 mmol) a 0ºC. Esta mezcla se agitó a 0ºC durante tres horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (5 ml), después de lo cual se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica

se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 1,76 g del compuesto del título.

$C_{17}H_{26}O$ (246,19), LCMS (ESI): 247,22 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,07 (d, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,12- 1,51 (m, 6H), 1,10 (s, 6H), 0,93 (s, 6H).

Etapas 2 a 4: 2-[3-Metil-4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

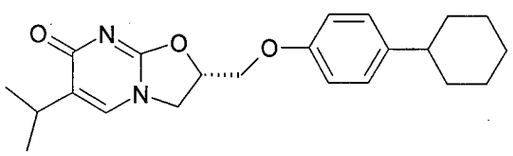
El compuesto del título se preparó a partir de 3-metil-4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -43,00 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{24}H_{32}N_2O_3$ (396,24), LCMS (ESI): 397,24 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,25 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,20 -4.41 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,20-1,51 (m, 6H), 1,11 (s, 6H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 87

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-isopropil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-formil-3-metil-butírico

Una solución de diisopropilamina (2,53 g, 25 mmol) en THF (25 ml) se trató con n-butillitio (1,6 M en hexano, 16 ml, 25,6 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La solución de color amarillo pálido resultante se enfrió a -78°C. Se añadió una solución de éster etílico del ácido 3-metil-butírico (2,91 g, 22,31 mmol) en THF (7 ml). La agitación se continuó durante media hora a -78°C, después de lo cual se añadió formiato de etilo (5,5 g, 75 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante tres horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (4,5 ml), se diluyó con éter dietílico, se lavó con agua y salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de metilo/hexano) proporcionó 3,2 g del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros.

$C_8H_{14}O_3$ (158,09), LCMS (ESI): 159,11 (M^++H).

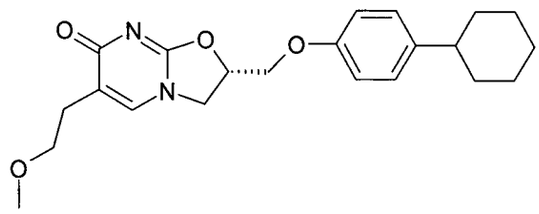
Etapa 2: (S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-isopropil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

A una solución de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,48 g, 1,74 mmol) (preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1 y partiendo de R-epiclorohidrina y 4-ciclohexilfenol) en etanol (16 ml) se le añadió éster etílico del ácido 2-formil-3-metil-butírico (0,33 g, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. Después, se concentró para retirar el disolvente y se cargó sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía con 2-propanol (al 1-5%)/cloruro de metileno dio 0,144 g del compuesto del título. $[\alpha]_D^{25}$ -15,80 (c 0,5, $CHCl_3$). $C_{22}H_{18}N_2O_3$ (368,20), LCMS (ESI): 369,24 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,13 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 5,23 (m, 1H), 4,23-4,39 (m, 4H), 3,07 (quint., 1H), 2,45 (s a, 1H), 1,69-1,93 (m, 5H), 1,26-1,46 (m, 5H), 1,18 (d, 3H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 88

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-(2-metoxi-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-formil-4-metoxi-butírico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-metoxi-butírico y formiato de etilo empleando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Ejemplo 87. $C_7H_{12}O_4$ (160,07), LCMS (EI): 160,10 (M^+).

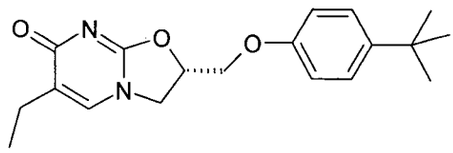
Etapa 2: 2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-(2-metoxi-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster metílico del ácido 2-formil-4-metoxi-butírico empleando el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 87. $[\alpha]_D^{25}$ -19,00 (c 0,5, $CHCl_3$). $C_{22}H_{28}N_2O_4$ (384,20), LCMS (ESI): 385,21 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 5,23 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,61 (t, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,45 (s a, 1H), 1,69-1,90 (m, 5H), 1,17-1,46 (m, 5H).

Ejemplo 89

(S)-2-(4-terc-butil-fenoximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-formil-butírico

El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido butírico y formiato de etilo empleando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Ejemplo 87.

$C_7H_{12}O_3$ (144,07), LCMS (ESI): 145,08 (M^++H).

Etapa 2: 2-(4-terc-Butil-fenoximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

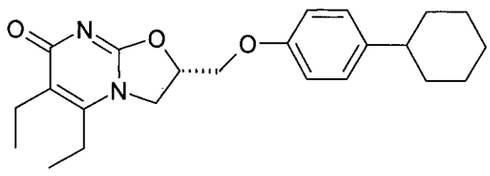
El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-5-(4-terc-butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido 2-formil-butírico empleando el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 87. $[\alpha]_D^{25}$ -31,20 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{24}N_2O_3$ (328,17), LCMS (ESI): 329,14 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,23 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 5,24 (m, 1H), 4,23-4,39 (m, 4H), 2,45 (c, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 90

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5,6-dietil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a] pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-etil-3-oxo-pentanoico

A una solución de éster etílico del ácido 3-oxo-pentanoico (5,19 g, 36 mmol) en EtOH anhidro (40 ml) se le añadió NaOEt (al 21% en peso en EtOH, 11,7 ml, 36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C. Se añadió gota a gota yoduro de etilo (6,18 g, 39,6 mmol) a 80°C. La agitación se continuó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 1-2%/heptano para dar 4,38 g del compuesto del título.

$C_9H_{16}O_3$ (172,10), LCMS (ESI): 173,11 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4,19 (c, 2H), 3,36 (t, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,88 (quint., 2H), 1,27 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 0,92 (t, 3H).

Etapa 2: 2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5,6-dietil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

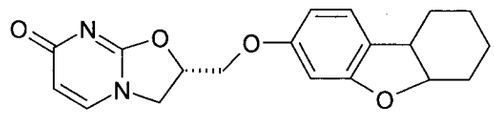
El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido 2-etil-3-oxo-pentanoico de acuerdo con los procedimientos de O.-S Adetchessi, et. al., *Tetrahedron*, 61, (2005), 4453-4460. $[\alpha]_D^{25}$ -11,20 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382,22), LCMS (ESI): 383,25 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,13 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,21-4,40 (m, 4H), 2,39-2,66 (m, 5H), 1,67-1,91 (m, 5H), 1,18-1,45 (m, 8H), 1,11 (t, 3H).

Ejemplo 91

(S)-2-(5a,6,7,8,9,9a-Hexahidro-dibenzofuran-3-il-oximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 7-Metoxi-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-dibenzofurano

Una solución de $AuCl_3$ (0,303 g, 1,0 mmol) y AgOTf (0,770 g, 3,0 mmol) se agitó en CH_2Cl_2 anhidro (150 ml) durante 2 horas. Se añadió 3-metoxi-fenol (2,48 g, 20 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml), seguido de la adición de ciclohexadieno en CH_2Cl_2 (25 ml) a 40°C durante dos horas. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante una noche. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 al 5-30%/heptano) para dar 0,393 g del compuesto del título y 0,67 g de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzofurano.

$C_{13}H_{16}O_2$ (204,11), LCMS (ESI): 205,11 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,02 (d, 1H), 6,42 (m, 2H), 4,68 (c, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,14 (c, 1H), 1,70-2,03 (m, 3H), 1,26-1,60 (m, 5H).

7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzofurano

$C_{13}H_{14}O_2$ (202,09), LCMS (Cl): 203,11 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,26 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,87 (m, 4H).

Etapa 2: 5a,6,7,8,9,9a-Hexahidro-dibenzofuran-3-ol

A 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-dibenzofurano (0,33 g, 1,61 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadió NaSEt (al 80%, 0,19 g, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió después de que se añadiera agua (5 ml). La mezcla se neutralizó con HCl (2 N) y se añadió EtOAc (100 ml). Toda la mezcla se lavó tres veces con agua y dos veces con salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 8-14%/heptano) produjo 0,36 g del compuesto del título.

$C_{12}H_{14}O_2$ (190,09), LCMS (ESI): 191,10 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,96 (d, 1H), 6,33 (m, 2H), 4,67 (c, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,12 (c, 1H), 1,22-2,03 (m, 8H).

Etapa 3: (S)-2-(5a,6,7,8,9,9a-Hexahidro-dibenzofuran-3-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

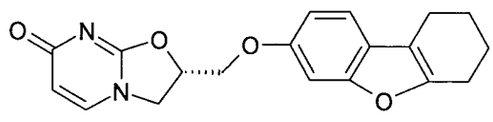
El compuesto del título se preparó a partir de 5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-dibenzofuran-3-ol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -37,80 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{20}N_2O_4$ (340,14), LCMS (ESI): 341,15 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,36 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,68 (c, 1H), 4,18-4,40 (m, 4H), 3,14 (c, 1H), 1,34-1,95 (m, 8H).

Ejemplo 92

(S)-2-(6,7,8,9-Tetrahidro-dibenzofuran-3-il-oximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 6,7,8,9-Tetrahidro-dibenzofuran-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzofurano (preparado en el Ejemplo 91, Etapa 1), empleando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Ejemplo 91.

$C_{12}H_{12}O_2$ (188,08), LCMS (Cl): 189,08 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,23 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,64 (s, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,87 (m, 4H).

Etapa 2: 2-(6,7,8,9-Tetrahidro-dibenzofuran-3-il-oximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

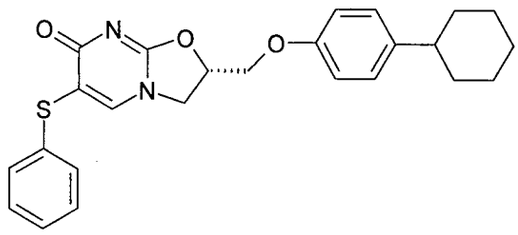
El compuesto del título se preparó a partir de 6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-ol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos indicados en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25}$ -45,40 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{18}N_2O_4$ (338,12), LCMS (ESI): 339,10 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,22-7,29 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,25-4,42 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,58 (m, 2H) 1,77-1,97 (m, 4H).

Ejemplo 93

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-fenilsulfanil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



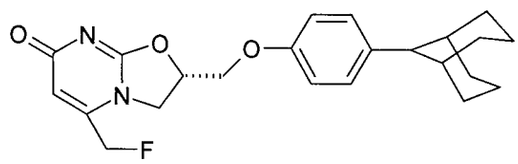
A una solución de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina (0,92 g, 3,34 mmol) (preparada de acuerdo con los procedimientos indicados en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1 y partiendo de R-epiclorohidrina y 4-ciclohexilfenol) en tolueno (caliente, 50 ml) se le añadió éster etílico del ácido 3-oxo-2-fenilsulfanil-propiónico (0,92 g, 6,68 mmol), preparado de acuerdo con los procedimientos de Lissavetzky, et. al., *Heterocicles*, Vol. 43, Nº 4, 1996 pág. 775-780. La mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con 2-propanol al 1-2%/CH_2Cl_2, para dar 0,36 g del compuesto del título. $[\alpha]_D^{25}$ +80,40 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{25}H_{26}N_2O_3S$ (434,16), LCMS (ESI): 435,17 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,51 (d, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 5,23 (m, 1H), 4,16-4,32 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 1,70-1,88 (m, 5H) 1,16-1,50 (m, 5H).

Ejemplo 94

(S)-2-(4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-fluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



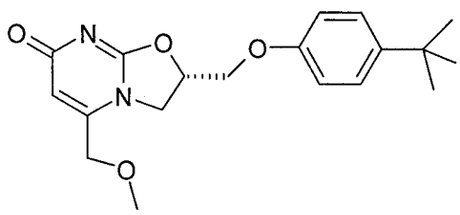
A una solución de (S)-5-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina (1,1 g, 3,5 mmol) (preparada a partir de 4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenol y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos de las Etapas 1 a 2 del Ejemplo 1) en t-butanol (13 ml) se le añadieron 0,82 g (0,63 mmol) de éster etílico del ácido 4-fluoro-but-2-inoico (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en Poulter, *J Org Chem* 1981, 46, 1532). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas, después de lo cual se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOH al 1-6%/CH_2Cl_2, para producir 0,31 g del compuesto del título. $[\alpha]_D^{25}$ -26,00 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{23}H_{27}FN_2O_3$ (398,20), LCMS (ESI): 399,21 (MH^+).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,20 (d, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,31 (AB-m, 2H), 2,73 (s a, 1H), 2,38 (s a, 2H), 1,34-2,03 (m, 12H).

Ejemplo 95

(S)-2-(4-terc-Butil-fenoximetil)-5-metoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



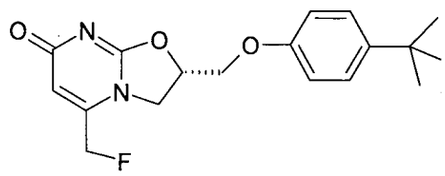
A una solución de (S)-5-(4-terc-butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina (2,3 g, 9,26 mmol) (preparada de acuerdo con los procedimientos empleados en las Etapas 1 a 2 del Ejemplo 1) en etanol (35 ml) se le añadieron 1,7 g (12,04 mmol) de éster etílico del ácido 4-metoxi-but-2-inoico (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en Larock, *J Org Chem* 2002, 67, 9318). Esta mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 horas y se enfrió. La mezcla de reacción se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía con EtOH al 1-10%/CH_2Cl_2 proporcionó 2,22 g del compuesto del título. $[\alpha]_D^{25}$ -18,00 (c 0,5, $CHCl_3$)

$C_{19}H_{24}N_2O_4$ (344,17), LCMS (ESI): 345,18 (MH^+).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,31 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,19-4,49 (m, 6H), 3,39 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 96

(S)-2-(4-terc-Butil-fenoximetil)-5-fluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



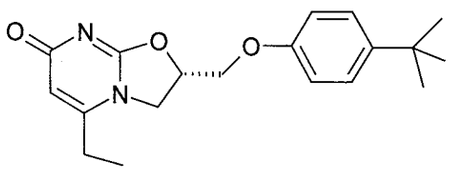
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-terc-butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina y éster etílico del ácido 4-fluoro-but-2-inoico (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en Poulter, *J Org Chem* 1981, 46, 1532) de acuerdo con los procedimientos empleados para la preparación del compuesto del Ejemplo 98.

$C_{18}H_{21}FN_2O_3$ (332,15), LCMS (ESI): 333,17 (MH^+). $[\alpha]_D^{25}$ -34,80 (c 0,5, $CHCl_3$).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,32 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,04 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,20 (d, 2H), 4,20-4,49 (m, 4H), 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 97

(S)-2-(4-terc-Butil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihdro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



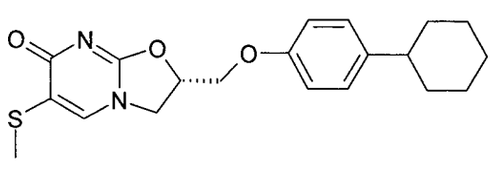
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-terc-butil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina y 2-pentinoato de etilo de acuerdo con los procedimientos empleados para la preparación del compuesto del Ejemplo 95. $[\alpha]_D^{25}$ -29,20 (c 0,5, $CHCl_3$)

$C_{19}H_{24}N_2O_3$ (328,17), LCMS (ESI): 329,19 (MH^+).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,31 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 4H), 2,49 (c, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,27 (t, 3H).

Ejemplo 98

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-metilsulfanil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



A una solución de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,91 g, 3,34 mmol) (preparada de acuerdo con los procedimientos indicados en las Etapas 1 y 2 del

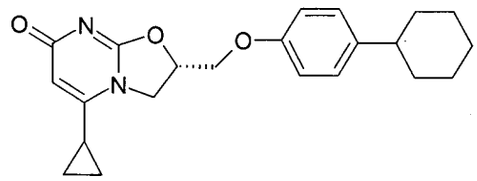
Ejemplo 1 y partiendo de R-epiclorohidrina y 4-ciclohexilfenol) en tolueno (50 ml) se le añadió éster etílico del ácido 3-hidroxi-2-metilsulfanil-acrílico (1,08 g, 6,68 mmol) preparado de acuerdo con los procedimientos en la Etapa 1 del Ejemplo 87. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y se cargó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con 2-propanol al 0-5%/CH_2Cl_2 para producir 0,44 g del compuesto del título. $[\alpha]_D^{25}$ +18,24 (c 0,537, $CHCl_3$)

$C_{20}H_{24}N_2O_3S$ (372,15), LCMS (ESI): 373,17 (MH^+).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,13 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 5,27 (m, 1H), 4,21-4,44 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,20-1,92 (m, 10H).

Ejemplo 99

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-ciclopropil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



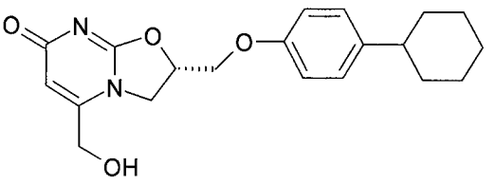
A una solución de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,5 g, 1,82 mmol) (véase el Ejemplo 28) en etanol (5 ml) se le añadió éster etílico del ácido ciclopropil-propinoico (0,377 g, 2,73 mmol) (preparado a partir de etinil-ciclopropano y cloroformiato de etilo de acuerdo con los procedimientos de G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, 5697-5708). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 170°C durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, NH_3 7 N al 2%/CH_2Cl_2) para producir 0,635 mg de (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-ciclopropil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona en forma de un sólido blanco. $[\alpha]_D^{25}$ -13,40 (c 0,5, $CHCl_3$)

$C_{22}H_{26}N_2O_3$ (366,20), LCMS (ESI): 367,17 (M^++H).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,17 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,52 (t, 1H), 4,37-4,18 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 1,89-1,64 (m, 6H), 1,46-1,11 (m, 5H), 0,96 (dd, 2H), 0,86-0,72 (m, 2H).

Ejemplo 100

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-hidroximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido 4-hidroxi-but-2-inoico (G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, 5697-5708) empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 99.

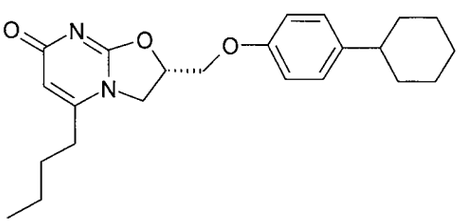
$[\alpha]_D^{25}$ +5,80 (c 0,5, DMSO)

$C_{20}H_{24}N_2O_4$ (356,17), LCMS (ESI): 357,16 (M^++H).

1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,14 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,68 (t, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,46-4,09 (m, 6H), 2,43 (s a, 1H), 1,85-1,66 (m, 5H), 1,42-1,11 (m, 5H)

Ejemplo 101

(S)-5-n-Butil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



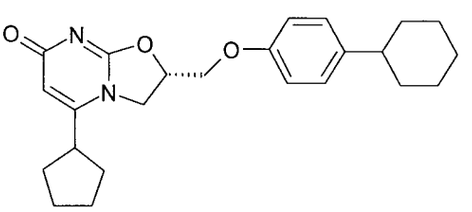
El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido hept-2-inoico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 99. $[\alpha]_D^{25}$ +8,40 (c 0,5, DMSO)

$C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382,23), LCMS (ESI): 383,22 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,17 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,21 (s a, 1H), 4,30 (m, 4H), 2,44 (m, 3H), 1,93-1,17 (m, 14 H), 0,96 (t, 3H).

Ejemplo 102

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-ciclopentil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido ciclopentil-propinoico

El compuesto del título se preparó a partir de etinil-ciclopentano y cloroformiato de etilo de acuerdo con los procedimientos de G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, 5697-5708.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,10), LCMS (Cl): 167,11 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,21 (c, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,03-1,49 (m, 8H), 1,30 (t, 3H).

Etapa 2: (S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-ciclopentil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

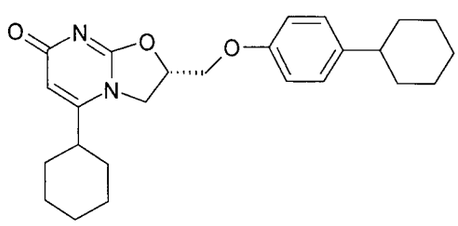
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido ciclopentil-propinoico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 99. $[\alpha]_D^{25}$ -16,14 (c 0,551, $CHCl_3$)

$C_{24}H_{30}N_2O_3$ (394,23), LCMS (ESI): 395,24 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,14 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,36-4,12 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,04-1,11 (series de m, 18 H).

Ejemplo 103

(S)-5-Ciclohexil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



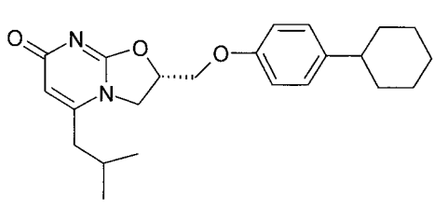
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido ciclohexil-propinoico (véase el Ejemplo 103) empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 100. $[\alpha]_D^{25}$ +17,80 (c 0,5, DMSO)

$C_{25}H_{32}N_2O_3$ (408,24), LCMS (ESI): 409,25 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,14 (2H, d), 6,84 (2H, d), 5,61 (1H, s), 5,29 (1H, s a), 4,45 (t, 1H), 4,34-4,14 (m, 3H), 2,40 (2H, m), 1,95-1,61 (10H, m), 1,46-1,12 (10H, m).

Ejemplo 104

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-isobutil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 5-metil-hex-2-inoico

El compuesto del título se preparó a partir de 4-metil-pent-1-ino y cloroformiato de etilo de acuerdo con los procedimientos de G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_9H_{24}O_2$ (154,10), LCMS (Cl): 155,11 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,22 (c, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 1,02 (d, 6H).

Etapa 2: (S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-isobutil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

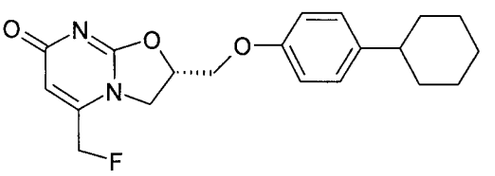
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido 5-metil-hex-2-inoico (preparado a partir de 4-metil-pent-1-ino y cloroformiato de etilo de acuerdo con los procedimientos de G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, 5697-5708) empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 99. $[\alpha]_D^{25}$ -13,93 (c 0,546, $CHCl_3$)

$C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382,23), LCMS (ESI): 383,24 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,14 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,27 (s a, 1H), 4,41 (t, 1H), 4,35-4,09 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,35 (d, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,83-1,62 (m, 5H), 1,44-1,12 (m, 5H), 0,95 (d, 6H).

Ejemplo 105

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-fluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



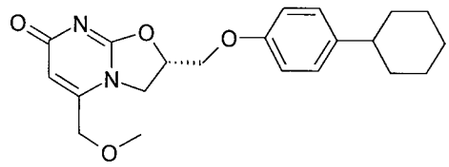
A una solución de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,464 g, 1,69 mmol) (véase el Ejemplo 28) en etanol (25 ml) se le añadió éster etílico del ácido 4-fluoro-but-2-inoico (0,22 g, 1,69 mmol) (véase Poulter, *J Org Chem* 1981, 46, 1532). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h y después se enfrió gradualmente a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, NH_3 7 N al 0-2% en $MeOH/CH_2Cl_2$) para producir 0,358 g de (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-fluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona. $[\alpha]_D^{25}$ -28,20 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{23}FN_2O_3$ (358,17), LCMS (ESI): 359,17 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,13 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,97 (d, 1H), 5,40 (d, 2H), 5,32 (s a, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,36-4,12 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,85-1,63 (m, 5H), 1,43-1,09 (m, 5H).

Ejemplo 106

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-metoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



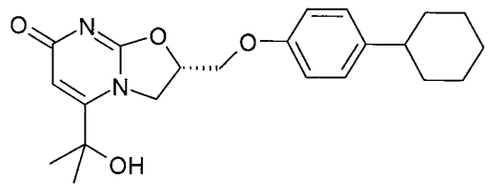
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido 4-metoxi-but-2-inoico (Larock, *J Org Chem* 2002, 67, 9318) empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105. $[\alpha]_D^{25}$ +17,80 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370,19), LCMS (ESI): 371,19 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,13 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,31 (s a, 1H), 4,47-4,08 (m, 6H), 3,32 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,86-1,60 (m, 5H), 1,44-1,11 (m, 5H).

Ejemplo 107

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 4,4-dimetil-5-trimetilsilaniloxi-pent-2-inoico

El compuesto del título se preparó a partir de (2,2-dimetil-but-3-iniloxi)-trimetil-silano y cloroformiato de etilo de acuerdo con los procedimientos de G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_{11}H_{20}O_3Si$ (228,12), LCMS (ESI): 229,14 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,24 (c, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,32 (t, 3H), 0,22 (s, 9H).

Etapa 2: Éster etílico del ácido 4-hidroxi-4-metil-pent-2-inoico

A una solución de éster etílico del ácido 4-metil-4-trimetilsilaniloxi-pent-2-inoico (5,4 g, 23,7 mmol) en éter etílico (50 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (7,42 g, 28,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con H_2O y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir 3,51 g de éster etílico del ácido 4-hidroxi-4-metil-pent-2-inoico en forma de un aceite amarillo.

$C_8H_{12}O_3$ (156,08), LCMS (ESI): 157,09 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,25 (c, 2H), 2,29 (s, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,32 (t, 3H).

Etapa 3: (S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2,3-dihidro oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

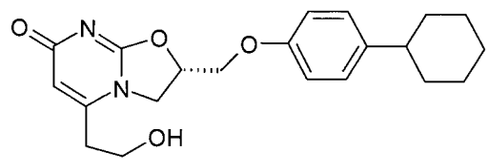
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido 4-hidroxi-4-metil-pent-2-inoico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105.

$C_{22}H_{28}N_2O_4$ (384,21), LCMS (ESI): 385,20 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,13 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,45-4,22 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,84-1,62 (m, 5H), 1,46 (d, 6H), 1,40-1,15 (m, 5H)

Ejemplo 108

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-inoico

El compuesto del título se preparó a partir de 2-but-3-iniloxi-tetrahidro-pirano y cloroformiato de etilo de acuerdo con los procedimientos de G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_{12}H_{18}O_4$ (226,12), LCMS (ESI): 227,14 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,65 (t, 1H), 4,22 (c, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 1,91-1,46 (m, 6H), 1,31 (t, 3H).

Etapa 2: Éster etílico del ácido 5-hidroxi-pent-2-inoico

El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-inoico empleando ácido p-toluenosulfónico en etanol.

$C_7H_{10}O_3$ (142,06), LCMS (ESI): 143,01 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,24 (c, 2H), 3,81 (c, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,23 (s a, 1H), 1,31 (t, 3H).

Etapa 3: (S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

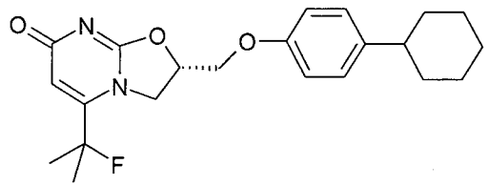
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido 5-hidroxi-pent-2-inoico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105. $[\alpha]_D^{25}$ +6,40 (c 0,5, DMSO).

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370,19), LCMS (ESI): 371,18 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,13 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,27 (s a, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,35-4,13 (m, 3H), 3,68 (c, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,83-1,64 (m, 5H), 1,44-1,10 (m, 5H).

Ejemplo 109

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-(1-fluoro-1-metil-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 4-fluoro-4-metil-pent-2-inoico

El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-hidroxi-4-metil-pent-2-inoico (véase el Ejemplo 107) empleando el procedimiento de Poulter (*J Org Chem* 1981, 46, 1532).

$C_8H_{11}FO_2$ (158,08), LCMS (ESI): 159,09 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,46 (c, 2H), 1,69 (d, 6H), 1,32 (t, 3H)

Etapa 2: (S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-(1-fluoro-1-metil-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

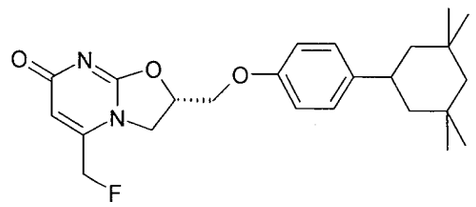
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido 4-fluoro-4-metil-pent-2-inoico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105. $[\alpha]_D^{25}$ -21,61 (c 0,56, $CHCl_3$)

$C_{22}H_{27}FN_2O_3$ (386,20), LCMS (ESI): 387,20 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,13 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,29 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 5H), 1,67 (d, 6H), 1,44-1,10 (m, 5H).

Ejemplo 110

(S)-5-Fluorometil-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-(3,3,5,5-Tetrametil-ciclohexil)-fenol

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-metoxi-bencenoborónico y 3,3,5,5-tetrametil-ciclohex-1-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1, Ejemplo 86.

Etapa 2: (S)-5-Fluorometil-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

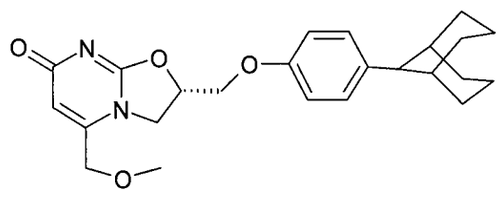
El compuesto del título se preparó a partir de 5-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (preparada a partir de 4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenol y (R)-epiclorohidrina de acuerdo con los procedimientos empleados en las Etapas 1 a 2 del Ejemplo 1) y éster etílico del ácido 4-fluoro-but-2-inoico (véase el Ejemplo 105) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 95. $[\alpha]_D^{25}$ -21,40 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{24}H_{31}FN_2O_3$ (414,23), LCMS (ESI): 415,25 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,14 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,20 (d, 2H), 4,51-4,20 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,35-1,11 (m, 4H), 1,08 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 111

(S)-2-(4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-metoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



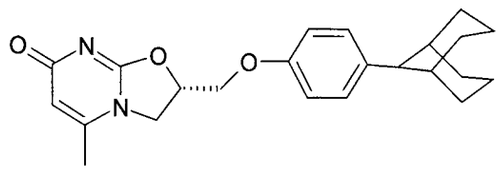
El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-5-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (véase el Ejemplo 20) y éster etílico del ácido 4-metoxi-but-2-inoico (véase el Ejemplo 106) empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 95. $[\alpha]_D^{25}$ -14,55 (c 0,495, $CHCl_3$).

$C_{24}H_{30}N_2O_4$ (410,22), LCMS (ESI): 411,21 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,52-4,19 (m, 6H), 3,40 (s, 3H), 2,73 (s a, 1H), 2,37 (s a, 2H), 2,09-1,33 (m, 12H).

Ejemplo 112

(S)-2-(4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

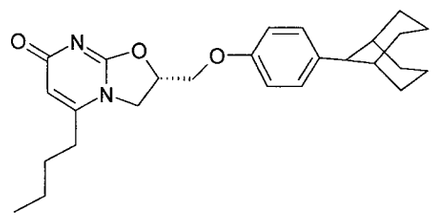


El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-5-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (véase el Ejemplo 20) y éster etílico del ácido but-2-inoico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 95. $[\alpha]_D^{25}$ -33,80 (c 0,5, $CHCl_3$). $C_{23}H_{28}N_2O_3$ (380,21), LCMS (ESI): 381,22 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,42-4,21 (m, 4H), 2,73 (s a, 1H), 2,39 (s a, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08-1,36 (m, 12H).

Ejemplo 113

(S)-2-(4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-butil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

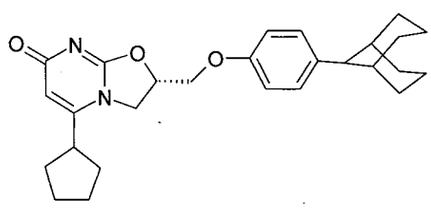


El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-5-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (véase el Ejemplo 20) y éster etílico del ácido hept-2-inoico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 95. $[\alpha]_D^{25}$ -14,60 (c 0,5, $CHCl_3$). $C_{26}H_{34}N_2O_3$ (422,27), LCMS (ESI): 423,22 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,38-4,16 (m, 3H), 2,71 (s a, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,08-1,30 (m, 16H), 0,95 (t, 3H)

Ejemplo 114

(S)-2-(4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-ciclopentil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



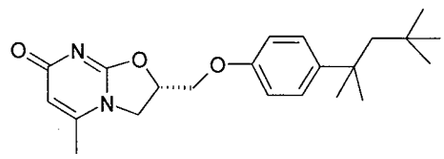
El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-5-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (véase el Ejemplo 20) y éster etílico del ácido ciclopentil-propinoico (véase el Ejemplo 102) empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 95. $[\alpha]_D^{25}$ -4,80 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{27}H_{34}N_2O_3$ (434,26), LCMS (ESI): 435,27 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 4H), 2,78 (t, 1H), 2,77 (s a, 1H), 2,39 (s a, 2H), 2,14-1,32 (series de m, 20H).

Ejemplo 115

(S)-5-Metil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



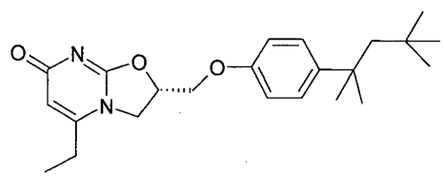
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (véase el Ejemplo 27) y éster etílico del ácido but-2-inoico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 95. $[\alpha]_D^{25}$ -36,20 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{30}N_2O_3$ (370,23), LCMS (ESI): 371,20 (M^++H).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,33 (s, 6H), 0,71 (s, 9H)

Ejemplo 116

(S)-5-Etil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (véase el Ejemplo 27) y éster etílico del ácido pent-2-inoico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 95. $[\alpha]_D^{25}$ -21,00 (c 0,5, $CHCl_3$).

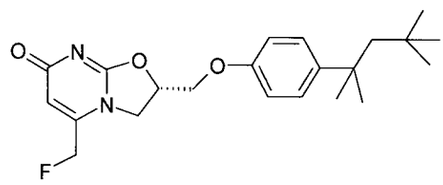
$C_{23}H_{32}N_2O_3$ (384,24), LCMS (ESI): 385,25 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,90 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 4H), 2,50 (c, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,28 (t, 3H), 0,70 (s, 9H).

327

Ejemplo 117

(S)-5-Fluorometil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



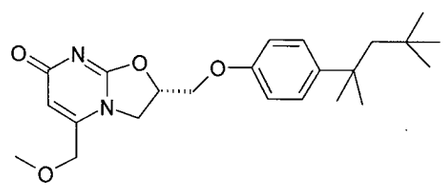
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (véase el Ejemplo 27) y éster etílico del ácido 4-fluoro-but-2-inoico (véase el Ejemplo 105) empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 95. $[\alpha]_D^{25}$ -28,00 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{29}FN_2O_3$ (388,22), LCMS (ESI): 389,23 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,21 (d, 2H), 4,51-4,20 (m, 4H), 1,70 (s, 2H), 1,35 (s, 6H), 0,70 (s, 9H).

Ejemplo 118

(S)-5-Metoximetil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



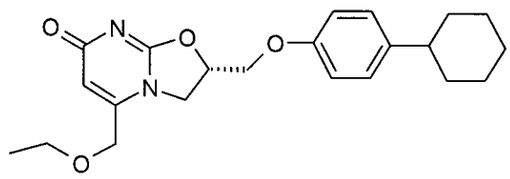
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (véase el Ejemplo 27) y éster etílico del ácido 4-metoxi-but-2-inoico (véase el Ejemplo 106) empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 95. $[\alpha]_D^{25}$ -14,80 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{23}H_{32}N_2O_4$ (400,24), LCMS (ESI): 401,23 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,49-4,22 (series de m, 6H), 3,40 (s, 3H), 1,70 (s, 2H), 1,34 (s, 6H), 0,72 (s, 9H)

Ejemplo 119

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-etoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Etoxi-but-2-iniloxi)-tetrahidro-pirano

Un matraz de fondo redondo de 500 ml secado al horno se cargó con NaH (al 60% en aceite mineral) (1,41 g, 35,3 mmol) y la mezcla se suspendió en DMF (100 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió 4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-but-2-in-1-ol (preparado de acuerdo con los procedimientos de Tamaru et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.,* 1995, 1689-1705) (6,0 g, 35,3 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadió yodoetano (20,8 g, 133 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente antes de inactivarse con hielo/H_2O y se extrajo con MeOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (MeOAc al 1-20%/hexano) proporcionó 4,71 g de 2-(4-etoxi-but-2-iniloxi)-tetrahidro-pirano en forma de un aceite transparente.

$C_{11}H_{18}O_3$ (198,13), LCMS (ESI): 199,12 (M^++H).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,81 (t, 1H), 4,32 (c, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,56 (m, 3H), 1,90-1,47 (m, 6H), 1,23 (t, 3H).

Etapa 2: 4-Etoxi-but-2-in-1-ol

A una solución de 2-(4-etoxi-but-2-iniloxi)-tetrahidro-pirano (0,5 g, 2,52 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (*p*-TSOH) (0,086 g, 0,454 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en carbonato sódico anhidro y se extrajo con acetato de metilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (MeOAc al 1-10%/hexano) proporcionó 0,2 g de 4-etoxi-but-2-in-1-ol en forma de un aceite transparente.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,32 (c, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,58 (c, 2H), 2,25 (t, 1H), 1,24 (t, 3H).

Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-etoxi-but-2-inoico

A una solución agitada de 4-etoxi-but-2-in-1-ol (1 g, 8,76 mmol) en acetona (26 ml) a 0°C se le añadió gota a gota reactivo de Jones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de metilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El

ácido 4-etoxi-but-2-inoico resultante se metiló ($TMSCHN_2$ (2 M), MeOH/tolueno, temperatura ambiente, 3 horas) para producir 0,66 g del compuesto del título en forma de un aceite transparente.

$C_7H_{10}O_3$ (142,06), LCMS (ESI): 143,07 (M^++H).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,27 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 1,24 (t, 3H).

Etapa 4: (S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-etoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

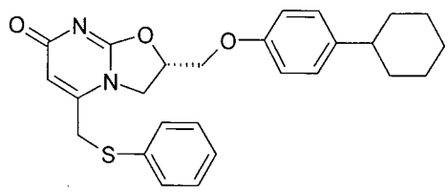
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster metílico del ácido 4-etoxi-but-2-inoico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 94. $[\alpha]_D^{25}$ -9,80 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{28}N_2O_4$ (384,21), LCMS (ESI): 385,17 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,15 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,22 (m, 1H) 4,48-4,17 (series de m, 6H), 3,56 (c, 2H), 2,44 (s a, 1H), 1,93-1,69 (m, 5H), 1,51-1,31 (m, 5H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 120

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-fenilsulfanilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 4-fenilsulfanil-but-2-inoico

El compuesto del título se preparó a partir de prop-2-inilsulfanil-benceno y cloroformiato de etilo de acuerdo con los procedimientos de G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_{12}H_{12}O_2$ (220,06), LCMS (ESI): 221,06 (M^++H).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,48 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 4,21 (c, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,30 (t, 3H).

Etapa 2: (S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-fenilsulfanilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

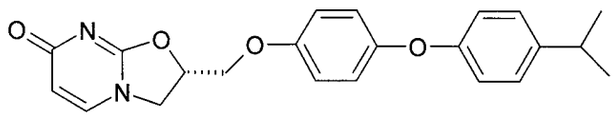
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina y éster etílico del ácido 4-fenilsulfanil-but-2-inoico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 94. $[\alpha]_D^{25}$ -19,40 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{26}H_{28}N_2O_3S$ (448,18), LCMS (ESI): 449,19 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32 (m, 5H), 7,12 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 5,52 (s, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,27 (AB-m, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,46 (s a, 1H), 1,93-1,65 (m, 5H), 1,50-1,13 (m, 5H).

Ejemplo 121

(S)-2-[4-(4-Isopropil-fenoxi)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



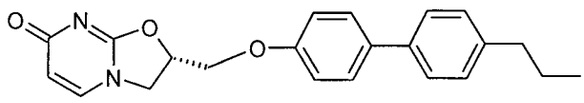
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-isopropil-fenoxi)-fenol (preparado de acuerdo con los procedimientos de Yeager, et. al., *Synthesis* 1991, 63-68) y R-epiclorohidrina empleando los procedimientos descritos en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1.

$C_{22}H_{22}N_2O_4$ (378,16), LCMS (ESI): 379,17 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6), δ 7,76 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,98 (s, 4H), 6,86 (d, 2H), 5,83 (d, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,47-4,26 (m, 3H), 4,11 (m, 1H), 2,87 (quint., 1H), 1,18 (d, 6H)

Ejemplo 122

(S)-2-(4'-Propil-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



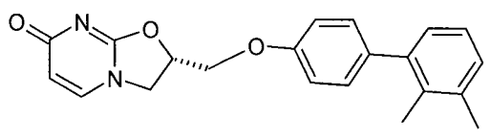
Una mezcla de (S)-2-(4-bromo-fenoximetil)-[3,2-a]pirimidin-7-ona (Ejemplo 26) (0,1 g, 0,31 mmol), ácido 4-propilfenilborónico (0,1 g, 0,62 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,15 g, 0,62 mmol) y carbonato potásico (0,086 g, 0,62 mmol) en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 9:1 de cloruro de metileno:metanol y después 6:1 de cloruro de metileno:metanol. Las fracciones del producto evaporado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,013 g, 12%). $[\alpha]_D^{25}$ +2,40 (c 0,5, DMSO).

$C_{22}H_{22}N_2O_3$ (362,41), LCMS (ESI): 363,17 (M+H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,35-4,44 (m, 3H), 4,12-4,15 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 1,57 (c, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 123

(S)-2-(2',3'-Dimetil-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



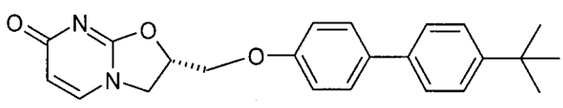
Una mezcla de (S)-2-(4-bromo-fenoximetil)-[3,2-a]pirimidin-7-ona (0,4 g, 1,23 mmol), ácido 2,3-dimetilfenilborónico (0,73 g, 4,9 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,3 mmol) y carbonato sódico (4,9 mmol) en 30 ml de éter dimetílico de etilenglicol anhidro se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se diluyó con 10 ml de metanol y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando cloruro de metileno al 100% y después 9:1 de cloruro de metileno:metanol. El residuo del producto evaporado se trituró con heptano y el material insoluble se recogió para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,07 g, 17%). $[\alpha]_D^{25}$ -46,48 (c 0,549, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348,40), LCMS (ESI): 349,13 (M+H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ7,78 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 5,83 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,36-4,42 (m, 3H), 4,13-4-17 (m, 1H), 3,32 (s, 6H).

Ejemplo 124

(S)-2-(4'-terc-Butil-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Una mezcla de (S)-2-(4-bromo-fenoximetil)-[3,2-a]pirimidin-7-ona (0,2 g, 0,62 mmol), ácido 4-terc-butilfenilborónico (0,44 g, 2,5 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,18 g, 0,16 mmol) y carbonato sódico (0,26 g, 2,5 mmol) en 30 ml de éter dimetílico de etilenglicol anhidro se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se añadió en una porción una combinación de ácido 4-terc-butilfenilborónico (0,22 g, 1,25 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,090 mg, 0,08 mmol) y carbonato sódico (0,13 g, 1,25 mmol). La mezcla se calentó de nuevo durante 2 horas más. La mezcla se diluyó con 10 ml de metanol y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por

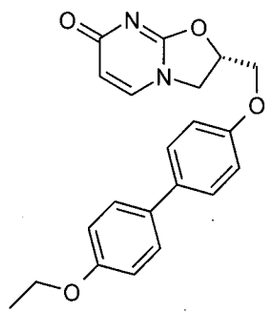
cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100% y después 9:1 de cloruro de metileno:metanol. El residuo del producto se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa usando (acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,1%) al 10-100% durante 20 minutos para dar el compuesto del título liofilizado (0,03 g, 13%). $[\alpha]_D^{25}$ -5,40 (c 0,5, DMSO).

$C_{23}H_{24}N_2O_3$ (376,45), LCMS (ESI): 377,17 (M+H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,78 (d, 1H), 7,52-7,57 (m, 4H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 5,83 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,36-4,41 (m, 3H), 4,12-4,15 (m, 1H), 1,31 (s, 9H).

Ejemplo 125

(S)-2-(4'-Etoxi-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



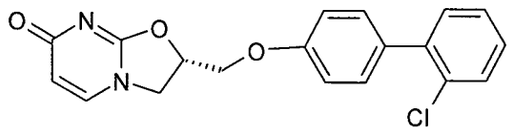
Una mezcla de (S)-2-(4-bromo-fenoximetil)-[3,2-a]pirimidin-7-ona (0,4 g, 1,23 mmol), ácido 4-etoxifenilborónico (0,82 g, 4,95 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,34 g, 0,3 mmol) y carbonato sódico (0,52 g, 4,95 mmol) en 30 ml de éter dimetílico de etilenglicol anhidro se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se añadió en una porción una combinación de ácido 4-etoxifenilborónico (0,2 g, 1,1 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,085 g, 0,7 mmol) y carbonato sódico (0,12 g, 1,1 mmol). La mezcla se calentó durante 1 horas más. La mezcla se diluyó con 20 ml de metanol y se filtró a través de celite. El residuo evaporado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando cloruro de metileno al 100%, después 95:5 de cloruro de metileno:metanol y finalmente 9:1 de cloruro de metileno:metanol. El residuo del producto evaporado se disolvió en la cantidad mínima de metanol caliente y se filtró. El filtrado se diluyó con éter para precipitar el compuesto del título (0,06 g, 13%).

$C_{21}H_{20}N_2O_4$ (364,40), LCMS (ESI): 365,17 (M+H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,52-7,57 (m, 4H), 6,96-7,02 (m, 4H), 5,81 (d, 1H), 5,34-5,39 (m, 1H), 4,34-4,44 (m, 3H), 4,02-4,15 (m, 3H), 1,32 (t, 3H).

Ejemplo 126

(S)-2-(2'-Cloro-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



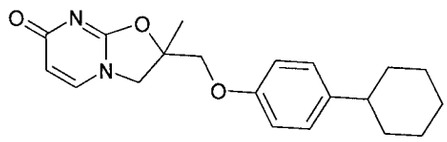
Una mezcla de (S)-2-(4-bromo-fenoximetil)-[3,2-a]pirimidin-7-ona (0,4 g, 1,23 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (0,77 g, 4,95 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,34 g, 0,3 mmol) y carbonato sódico (0,52 g, 4,95 mmol) en 25 ml de éter dimetílico de etilenglicol anhidro se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de celite después de la dilución con 10 ml de metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando cloruro de metileno al 100%, después 95:5 de cloruro de metileno:metanol y finalmente 9:1 de cloruro de metileno:metanol. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se trató con acetato de etilo y el sólido que se formó se recogió para dar el compuesto del título (0,15 g, 35%).

$C_{19}H_{15}ClN_2O_3$ (354,79), LCMS (ESI): 355,12 (M+H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,79 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,06 (d, 2H), 5,84 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,38-4,42 (m, 3H), 4,11-4,17 (m, 1H).

Ejemplo 127

2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-2-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 2-(4-Ciclohexil-metil-fenoximetil)-2-oxirano

Una solución de 2-clorometil-2-metil-oxirano (5,32 g, 50 mmol) en 50 ml de acetonitrilo se añadió a una mezcla a la temperatura de reflujo de 4-ciclohexilfenol (4,41 g, 25 mmol) y carbonato de cesio (9,77 g, 30 mmol) en 50 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó sobre tamices moleculares de 4 A, se filtró y se concentró al vacío para producir 6,15 g de un aceite incoloro que solidificó lentamente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,13 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,95 (dd, 2H), 2,85 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,38-2,5 (m, 1H), 1,65-1,92 (m, 5H), 1,45 (s, 3H), 1,15-1,55 (m, 5H).

Etapa 2: 5-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-metil-oxazolidin-2-ilidenoamina

Se añadieron metanol (250 ml) e hidrogenocianamida sódica (1,92 g, 30 mmol) a un matraz que contenía 2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2-metil-oxirano (6,15 g, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua y después con carbonato potásico saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre tamices moleculares de 4 A, se filtró y se concentró al vacío para producir 5,46 g de un sólido blanco. El sólido blanco se recristalizó en éter para producir 1,11 g del compuesto del título en forma de cristales blancos. Un segundo cultivo produjo 0,64 g de cristales blancos.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,13 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,42 (s a, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,75 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 2,38-2,5 (m, 1H), 1,65-1,92 (m, 5H), 1,50 (s, 3H), 1,15-1,48 (m, 5H).

Etapa 3: 2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-2-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

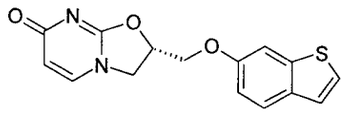
Una suspensión de 5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-metil-oxazolidin-2-ilidenoamina (1,11 g, 3,85 mmol) en 15 ml de t-butanol se calentó a 80°C. Toda la suspensión se disolvió. Se añadió propiolato de etilo (0,51 ml, 5,0 mmol) seguido de 5 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. Surgió gradualmente de la solución un precipitado blanquecino. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se aisló por filtración y se lavó con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Rendimiento de 0,75 g.

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340,43), LCMS (ESI): 341,17 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,22 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,05 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 2,35-2,52 (m, 1H), 1,72-1,90 (m, 5H), 1,71 (s, 3H), 1,15-1,45 (m, 5H).

Ejemplo 128

(S)-2-(Benzo[b]tiofen-6-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: (S)-5-(ácido tolueno-4-sulfónico-metil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)amina

A una solución agitada vigorosamente de hidrogenocianamida sódica (2,81 g, 43,8 mmol) en metanol (44 ml) se le añadió gota a gota tosilato de (2S)-glicidilo (10 g, 43,8 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol. Se añadió

acetato de etilo (150 ml) junto con 50 ml de agua. Los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación y la capa orgánica se retiró, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 5,74 g (48%) de (S)-5-(ácido tolueno-4-sulfónico-metil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)amina. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,83 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).

Etapa 2: Metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (S)-2-tolueno-4-sulfónico

A una solución de (S)-5-(ácido tolueno-4-sulfónico-metil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)amina (5,69 g, 21,1 mmol) en t-butanol (150 ml) y etanol (50 ml) se le añadió propiolato de etilo (2,14 ml, 21,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 200 g, 45 ml/min, de 4:1 de acetato de etilo:heptanos a metanol al 10% en diclorometano). Esto produjo 2,15 g (32%) de metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (S)-2-tolueno-4-sulfónico.

$C_{14}H_{14}N_2O_5S$ (322,06), LCMS (ESI): 323,07 (M^++H).

^{1}H RMN ($(CD_3)_2SO$, 300 MHz) δ 7,80 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 5,79 (d, 1H), 5,24-5,15 (m, 1H), 4,43-4,26 (m, 2H), 4,27 (t, 1H), 3,90 (dd, 1H), 2,05 (s, 3H).

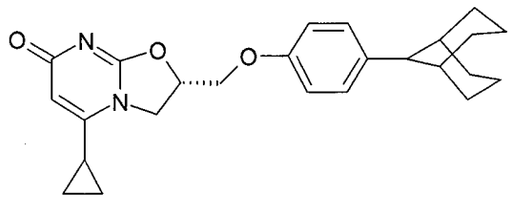
Etapa 3: A una solución de metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (S)-2-tolueno-4-sulfónico (100 mg, 0,31 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadió benzo[b]tiofen-6-ol (52 mg, 0,34 mmol) seguido de carbonato de cesio (112 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC con una columna SunFire C18-10 µm usando un gradiente que varía de CH_3CN al 40%/TFA:H_2O al 60%/TFA finalizando con CH_3CN al 100%/TFA. Esto produjo 56 mg (60%) del compuesto del título. OR $[\alpha]_D$ = 11,20°.

$C_{15}H_{12}N_2O_3S$ (300,05), LCMS (ESI): 301,05 (M^++H). $[\alpha]_D^{25}$ -11,20 (c 0,5, DMSO).

^{1}H RMN ($(CD_3)_2SO$, 300 MHz): δ 7,82-7,76 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 5,87 (d, 1H), 5,42-5,37 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 3H), 4,16 (dd, 1H).

Ejemplo 129

(S)-2-(4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-ciclopropil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



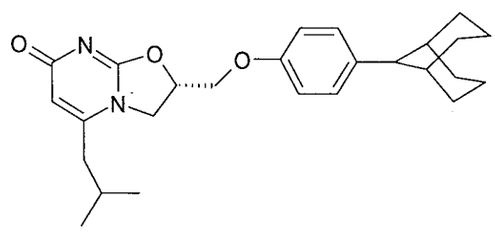
A una solución de (S)-5-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,7 g, 2,23 mmol) (Ejemplo 20) en etanol (40 ml) se le añadieron 0,462 g (3,35 mmol) de éster etílico del ácido ciclopropil-propinoico (Ejemplo 99). La mezcla de reacción se agitó a 82°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con $MeOH/CH_2Cl_2$ para producir 0,145 g del compuesto del título. $[\alpha]_D^{25}$ -10,51 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{25}H_{30}N_2O_3$ (406,23), LCMS (ESI): 407,25 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,29 (d, 2H), 6,85 (d, 2H) 5,67 (s, 1H), 5,27 (s a, 1H), 4,53-4,27 (series de m, 4H), 2,74 (s, 1H), 2,38 (s a, 2H), 1,99-1,34 (m, 13H), 1,07 (d, 2H), 0,85 (d, 2H).

Ejemplo 130

(S)-2-(4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-isobutil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 5-metil-hex-2-inoico

El compuesto del título se preparó a partir de 4-metil-pent-1-ino y cloroformiato de etilo de acuerdo con los procedimientos de G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_9H_{24}O_2$ (154,10), LCMS (Cl): 155,11 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,22 (c, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 1,02 (d, 6H).

Etapa 2: (S)-2-(4-Biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-isobutil-2,3-dihidro-oxazolo-[3,2-a]pirimidin-7-ona

A una solución de (S)-5-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,600 g, 1,91 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron 0,294 g (2,86 mmol) de éster

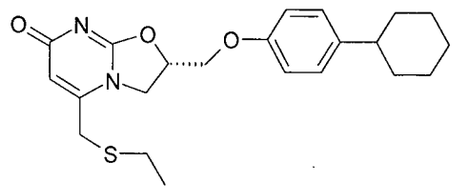
etílico del ácido 5-metil-hex-2-inoico. La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 160°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con $MeOH/CH_2Cl_2$ para producir 0,283 g del compuesto del título. $[\alpha]_D^{25}$ -11,17 (c 0,537, $CHCl_3$).

$C_{26}H_{34}N_2O_3$ (422,26), LCMS (ESI): 423,27 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,28 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,29 (m, 4H), 2,74 (s, 1H), 2,39 (s a, 2H), 2,33 (d, 2H), 2,03-1,32 (m, 13H), 1,03 (d, 6H).

Ejemplo 131

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-etilsulfanilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 4-etilsulfanil-but-2-inoico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-etilsulfanil-propino y cloroformiato de etilo de acuerdo con los procedimientos de G. Cai et al., *Tetrahedron,* 2006, (5697-5708).

$C_8H_{12}O_2S$ (172,06), LCMS (ESI): 173,04 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,26 (c, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,73 (c, 2H), 1,31 (m, 6H).

Etapa 2: (S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-etilsulfanilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

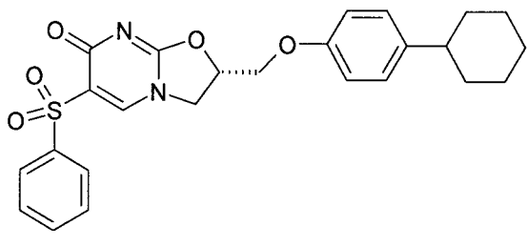
A una solución de (S)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,5 g, 1,82 mmol) en t-butanol (5 ml) se le añadió éster etílico del ácido 4-etilsulfanil-but-2-inoico (0,411 g, 2,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 170°C durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, $MeOH/CH_2Cl_2$) para producir 0,416 g del compuesto del título.

$C_{22}H_{26}N_2O_3S$ (400,18), LCMS (ESI): 401,17 (M^++H).

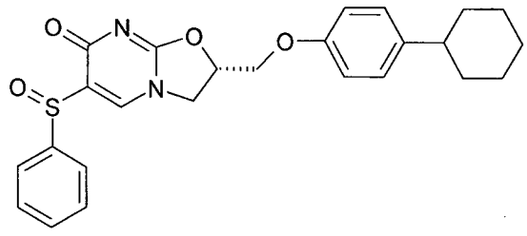
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,14 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,56-4,40 (m, 2H), 4,33-4,20 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,53 (c, 2H), 2,45 (s a, 1H), 1,89-1,69 (m, 5H), 1,44-1,30 (m, 5H), 1,25 (t, 3H).

Ejemplo 132

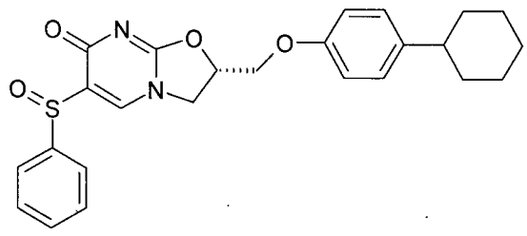
(S)-6-Bencenosulfonil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



(S)-6-Bencenosulfinil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[32-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 1)



(S)-6-Bencenesulfinil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[32-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 2)



A una solución de 2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-fenilsulfanil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (0,313 g, 0,675 mmol) (preparada de acuerdo con los procedimientos indicados en el Ejemplo 93) en HOAc (6 ml) se le añadió perborato sódico tetrahidrato (0,277 g, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH (2 N) hasta alcanzar un valor de pH de ~9. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice (2-propanol al 0-6%/CH_2Cl_2) proporcionó 0,026 g de (S)-6-bencenosulfonil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona, 0,022 g de (S)-6-bencenosulfinil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[32-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 1) y 0,086 g de (S)-6-bencenosulfinil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[32-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 2).

(S)-6-Bencenosulfonil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona $C_{25}H_{26}N_2O_5S$ (466,15), LCMS (ESI): 467,17 (MH^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,46-7,64 (m, 3H), 7,11 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 5,34 (m, 1H), 4,16-4,58 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 1,67-1,90 (m, 5H) 1,16-1,50 (m, 5H).

(S)-6-Bencenosulfinil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[32-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 1). $[\alpha]_D^{25}$ +28,80 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{25}H_{26}N_2O_4S$ (450,16), LCMS (ESI): 451,17 (MH^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,90 (m, 3H), 7,47 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,26 (m, 1H), 4,42 (d, 2H), .4,29 (AB-m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,67-1,90 (m, 5H) 1,20-1,53 (m, 5H).

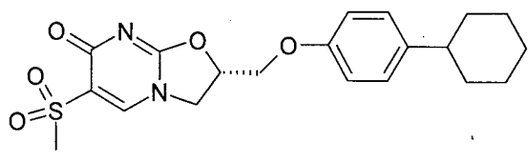
(S)-6-Bencenosulfinil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[32-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 2). $[\alpha]_D^{25}$ -21,60 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{25}H_{26}N_2O_4S$ (450,16), LCMS (ESI): 451,16 (MH^+).

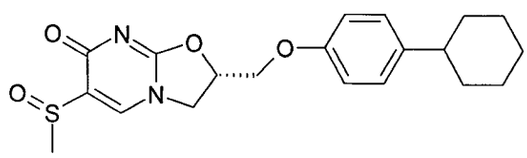
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,90 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,34-4,51 (m, 2H), .4,26 (AB-m, 2H), 2,43 (s a, 1H), 1,65-1,96 (m, 5H) 1,13-1,54 (m, 5H).

Ejemplo 133

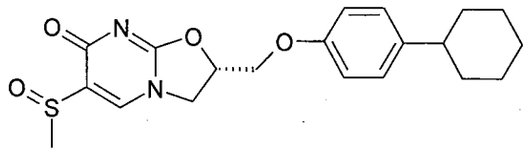
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfonil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2a]pirimidin-7-ona



(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfinil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 1)



(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfinil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 2)



A una solución de 2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metilsulfanil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (0,284 g, 0,763 mmol), preparada de acuerdo con los procedimientos indicados en el Ejemplo 98, en HOAc (6 ml) se le añadió perborato sódico tetrahidrato (0,313 g, 2,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH (2 N) hasta alcanzar un valor de pH de ~9, después de lo cual se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice (EtOH al 0-8%/CH_2Cl_2) proporcionó 0,03 g de (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfonil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona, 0,042 g de (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfinil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 1) y 0,011 g de (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfinil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 2).

(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfonil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2a]pirimidin-7-ona

$C_{20}H_{24}N_2O_5S$ (404,14), LCMS (ESI): 405,14 (MH^+).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,22 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,39 (m, 1H), 4,19-4,57 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,17-1,92 (m, 10H).

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfinil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 1). $[\alpha]_D^{25}$ +81,65 (c 0,485, $CHCl_3$)

$C_{20}H_{24}N_2O_4S$ (388,14), LCMS (ESI): 389,15 (MH^+).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,78 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,36 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,32 (AB-m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,17-1,92 (m, 10H).

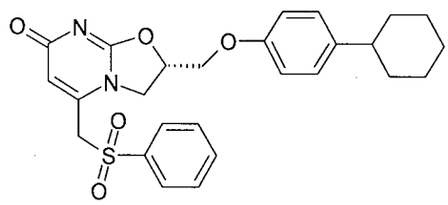
(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfinil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (Diastereómero 2)

$C_{20}H_{24}N_2O_4S$ (388,14), LCMS (ESI): 389,15 (MH^+).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,78 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,34 (m, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,32 (AB-m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,17-1,92 (m, 10H).

Ejemplo 134

(S)-5-Bencenosulfonilmetil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: (S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-fenilsulfanilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

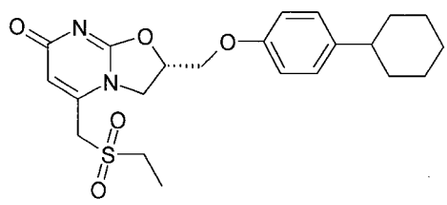
A una solución de (S)-5-bencenosulfonilmetil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (0,5 g, 1,11 mmol), preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en la Etapa 1 y 2 del Ejemplo 120, en HOAc (20 ml) se le añadió perborato sódico tetrahidrato (0,446 g, 2,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH (2 N) hasta alcanzar un valor de pH de ~7 y adicionalmente un valor de pH de ~10 con Na_2CO_3. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 2-8/CH_2Cl_2) proporcionó 0,425 g de (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-fenilsulfanilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona. $[\alpha]_D^{25}$ -3,80 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{26}H_{28}N_2O_5S$ (480,17), LCMS (ESI): 481,12 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,65 (t, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,25 (AB-m, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,43 (s a, 1H), 1,94-1,69 (m, 5H), 1,50-1,14 (m, 5H).

Ejemplo 135

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-etanosulfonilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



A una solución de 2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etilsulfanilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (0,3 g, 0,75 mmol) en HOAc (20 ml) se le añadió perborato sódico tetrahidrato (0,3 g, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico (2 N) hasta alcanzar un valor de pH de ~7 y adicionalmente a un valor de pH de ~10 con carbonato sódico

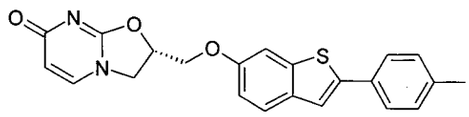
acuoso. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) proporcionó 0,254 g del compuesto del título. $[\alpha]_D^{25}$ +5,45 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{28}N_2O_5S$ (432,17), LCMS (ESI): 433,15 (M^++H).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,13 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,27 (s a, 1H), 4,80-4,20 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,17 (c, 2H), 2,47 (s a, 1H), 2,00-1,67 (m, 5H), 1,65-1,07 (m, 8H).

Ejemplo 136

(S)-2-(2-p-Tolil-benzo[b]tiofen-6-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a] pirimidin-7-ona



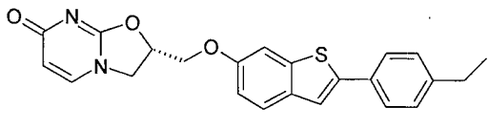
El compuesto del título se preparó a partir de metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (S)-2-tolueno-4-sulfónico y 2-p-tolil-benzo[b]tiofen-6-ol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 128, Etapa 3.

$C_{22}H_{18}N_2O_3S$ (390,10), LCMS (ESI): 391,13 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300 MHz) δ: 7,79-7,71 (m, 3H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,39-5,37 (m, 1H), 4,49-4,32 (m, 3H), 4,15 (dd, 1H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo 137

(S)-2-[2-(4-Etil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo [3,2-a]pirimidin-7-ona



El compuesto del título se preparó a partir de metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (S)-2-tolueno-4-sulfónico y 2-(4-etil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-ol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 128, Etapa 3.

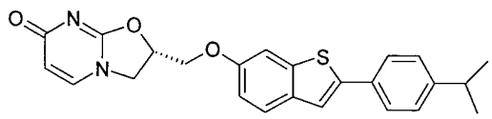
$C_{23}H_{20}N_2O_3S$ (404,11), LCMS (ESI): 405,15 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300 MHz) δ: 7,80-7,71 (m, 3H), 7,65-7,54 (m, 3H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,39-5,38 (m, 1H), 4,49-4,36 (m, 3H), 4,13 (dd, 1H), 2,66 (c, 2H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo 138

(S)-2-[2-(4-Isopropil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo

[3,2-a]pirimidin-7-ona



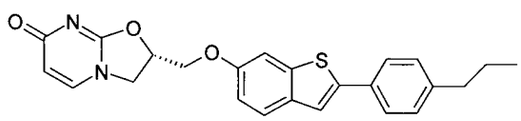
El compuesto del título se preparó a partir de metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (S)-2-tolueno-4-sulfónico y 2-(4-isopropil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-ol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 128, Etapa 3.

$C_{24}H_{22}N_2O_3S$ (418,13), LCMS (ESI): 419,16 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 7,78-7,58 (m, 6H), 7,32 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 1H), 1,21 (d, 6H).

Ejemplo 139

(S)-2-[2-(4-Propil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona



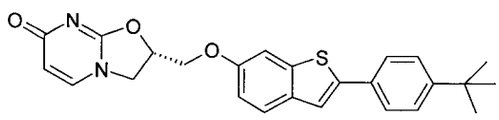
El compuesto del título se preparó a partir de metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (S)-2-tolueno-4-sulfónico y 2-(4-n-propil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-ol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 128, Etapa 3.

$C_{24}H_{22}N_2O_3S$ (418,13), LCMS (ESI): 419,16 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300 MHz) δ: 7,79-7,59 (m, 6H), 7,28 (d, 2H), 7,01 (dd, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,39-5,38 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,65-1,58 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ejemplo 140

(S)-2-[2-(4-terc-Butil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo [3,2-a]pirimidin-7-ona



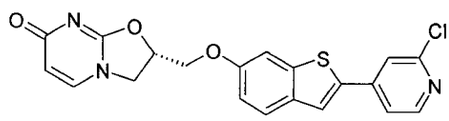
El compuesto del título se preparó a partir de metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (S)-2-tolueno-4-sulfónico y 2-(4-t-butil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-ol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 128, Etapa 3.

$C_{25}H_{24}N_2O_3S$ (432,15), LCMS (ESI): 433,18 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300 MHz) δ: 7,79-7,52 (m, 6H), 7,48 (d, 2H), 7,01 (dd, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,39-5,38 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 3H), 4,14 (dd, 1H), 1,31 (s, 9H).

Ejemplo 141

(S)-2-[2-(2-Cloro-piridin-4-il)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



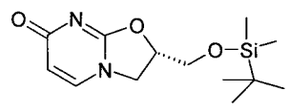
El compuesto del título se preparó a partir de metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (S)-2-tolueno-4-sulfónico y 2-(2-cloro-piridin-4-il)-benzo[b]tiofen-6-ol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 128, Etapa 3.

$C_{20}H_{14}ClN_3O_3S$ (411,04), LCMS (ESI): 412,07 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300 MHz) δ: 8,44 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85-7,69 (m, 5H), 7,07 (dd, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 3H), 4,15 (dd, 1H).

Ejemplo 142

(S)-2-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: (S)-5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

A una solución agitada suavemente de hidrogenocianamida sódica (3,1 g, 48,4 mmol) en metanol (70 ml) se le añadió gota a gota (2S)-terc-butil-dimetil-oxiranilmetoxi-silano (8,9 g, 47,3 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol. Se añadió éter dietílico (150 ml) junto con 50 ml de agua. Los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación y la capa orgánica se retiró, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 7,62 g (70%) de (S)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

$C_{10}H_{22}N_2O_2Si$ (230,39), LCMS (ESI): N/A (M^++H). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 4,5 (m, 1H), 3,55-3,71 (m, 3H), 3,34-3,44 (m, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 2: (S)-2-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

A una solución de (S)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (6,65 g, 28,9 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió propiolato de etilo (2,92 ml, 28,9

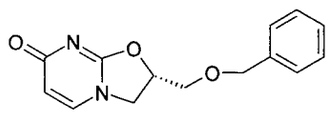
mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0-10% en diclorometano). Esto produjo 2.45 g (30%) del compuesto del título.

$C_{13}H_{22}N_2O_3Si$ (282,42), LCMS (ESI): 283,20 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,10-7,13 (d, 1H), 5,94-5,97 (d, 1H), 4,92-4,93 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 0,74 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,03 (s 3H).

Ejemplo 143

(S)-2-Benciloximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: (S)-5-(Benciloximetil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)amina

A una solución agitada vigorosamente de hidrogenocianamida sódica (1,95 g, 30,4 mmol) en metanol (30,5 ml) se le añadió gota a gota (S)-2-benciloximetil-oxirano (5 g, 30,4 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol. Se añadió acetato de etilo (150 ml) junto con 50 ml de agua. Los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación y la capa orgánica se retiró, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 6,01 g (96%) del compuesto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,41-7,35 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,17-3,90 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,61-3,40 (m, 2H).

Etapa 2: (S)-2-Benciloximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

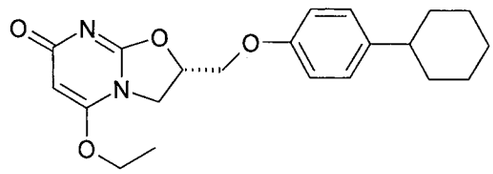
A una solución de (S)-5-(benciloximetil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)amina (6,02 g, 29,4 mmol) en etanol (210 ml) se le añadió propiolato de etilo (2,97 ml, 29,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 4:1 de acetato de etilo:heptanos a metanol al 10% en diclorometano) para proporcionar 2,09 g (28%) del compuesto del título. $[\alpha]_D^{25}$ -30,09 (c 0,545, $CHCl_3$).

$C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258,10), LCMS (ESI): 259,10 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,73 (d, 1H), 7,38-7,24 (m, 5H), 5,79 (d, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,28 (t, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,81-3,68 (m, 2H).

Ejemplo 144

(S)-2-(4-Ciclohexil-fenoximetil)-5-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



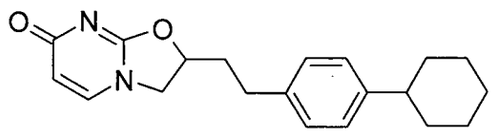
A una solución de (*S*)-5-(4-ciclohexil-fenoximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il-amina (0,98 g, 3,58 mmol) (preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1 partiendo de R-epiclorohidrina y 4-ciclohexilfenol) en 50 ml de etanol se le añadió éster etílico del ácido del ácido 3-etoxi-propinoico recién preparado (0,65 g, 4,58 mmol), preparado a partir de 6 ml de etoxiacetileno al 50% y 3,3 ml de cloroformiato de etilo (*Synthesis*, 1989, 123-4). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, después de lo cual se agitó a 60-65°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido amarillo, se disolvió en diclorometano y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/amoniaco/metanol para proporcionar 0,544 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. $[\alpha]_D^{25}$ -1,00 (c 0,5, $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370,19), LCMS (ESI): 371,19 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,13 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,16-5,28 (m, 1H), 4,09-4,34 (m, 6H), 2,36-2,55 (s a, 1H), 1,54-1,91 (m, 5H), 1,13-1,51 (m, 8H).

Ejemplo 145

2-[2-(4-Ciclohexil-fenil)-etil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 4-Ciclohexil-bencil éster del ácido difenil-fosfínico

A una solución agitada de 4-ciclohexilbencil alcohol (1 g, 5,26 mmol) en 45 ml de diclorometano seco, 5 ml de trietilamina y 41 mg de dimetilaminopiridina se le añadieron 1,05 ml (1,25 g) de cloruro difenilfosfínico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se concentró hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 10 ml. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico frío al 10% y agua, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 10 ml. La solución resultante se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano para proporcionar 1,92 g del compuesto del título.

$C_{25}H_{27}O_2P$ (390,17), LCMS (ESI): 391,15 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,75-7,91 (m, 4H), 7,36-7,57 (m, 6H), 7,29 (d, 2), 7,18 (d, 2), 5,02 (d, 2), 2,49 (s a, 1H), 1,70-1,96 (m, 5H), 1,15-1,50 (m, 5H).

Etapa 2: 1-But-3-enil-4-ciclohexil-benceno

A una mezcla agitada de 4-ciclohexil-bencil éster del ácido difenil-fosfínico (1 g, 2,56 mmol) y 1,22 ml (7,69 mmol) de aliltrimetilsilano en 12 ml de dimetoxi seco-etano a 0°C se le añadieron 0,46 ml de triflato de trimetilsililo. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se vertió en bicarbonato saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (sulfato sódico) se filtró y se concentró. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano para proporcionar 0,45 g del compuesto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,12 (s, 4H), 5,80-5,96 (m, 1H), 5,02, 5,09 (dd, 1H), 4,93, 4,99 (dd, 1H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,48 (s a, 1H), 2,33-2,42 (c, 2H), 1,70-1,94 (m, 5H), 1,17-1,52 (m, 5H).

Etapa 3: 2-[2-(4-Ciclohexil-fenil)-etil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

A 0,303 g (1,32 mmol) de 2-(4-ciclohexil-bencil)-oxirano (preparado a partir de 0,45 g de 1-but-3-enil-4-ciclohexil-benceno y 0,97 g de ácido 3-cloroperbenzoico) en 1 ml de metanol se le añadió una solución de 85 mg de NaNHCN en 1,5 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20h, después de lo cual se concentró para dar una suspensión que se trituró con éter, se filtró y el filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/amoniaco/metanol para proporcionar 0,134 g (0,423 mmol) de 5-[2-(4-ciclohexil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

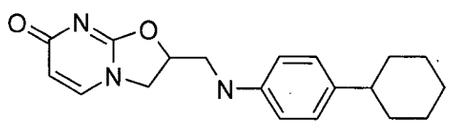
A una solución agitada de 5-[2-(4-ciclohexil-fenil)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,134 g, 0,493 mmol) en 5 ml de etanol se le añadieron 50 µl (0,494 mmol) de propiolato de etilo. La mezcla se agitó a 80°C durante 6 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para dar un sólido que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo seguido de metanol/amoniaco/diclorometano para proporcionar 70 mg del compuesto del título.

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (324,18), LCMS (ESI): 325,19 (M^++H).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,14 (m, 5H), 6,06 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,74 (t, 1H), 2,73-2,95 (m, 2H), 2,49 (s a, 1H), 2,21-2,34 (m, 1H), 2,01-2,15 (m, 1H), 1,70-1,97 (m, 5H), 1,13-1,52 (m, 5H).

Ejemplo 146

2-[(4-Ciclohexil-fenilamino)-metil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: (4-Ciclohexil-fenil)-oxiranilmetil-amina

A una solución agitada de 4-ciclohexilanilina (5 g, 28,6 mmol) en 75 ml de THF seco de -70 a -75°C se le añadió lentamente mediante una jeringa una solución de 17,7 ml de n-butillitio 1,6 M. Cuando se completó la adición, la mezcla resultante se agitó de -70 a -75°C durante 0,5 h. Después, a la mezcla agitada se le añadieron 3,61 ml (28,5 mmol) de clorotrimetilsilano de -70 a -75°C. Después, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 1,75 h. Después, la mezcla se enfrió de nuevo de -70 a -75°C, después de lo cual se añadieron lentamente 17,5 ml de n-butillitio 1,6 M en hexanos. La mezcla se dejó en agitación de -70 a -75°C durante 0,5 h, después de lo cual se añadieron 2,45 ml (28,6 mmol) de epibromohidrina. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se vertió en 250 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado frío, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico) y se concentró para proporcionar un aceite naranja que después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano para proporcionar 3,06 g del compuesto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,04 (d, 2H), 6,60 (d, 2H), 3,76 (s a, 1H), 3,44-3,56 (m, 1H), 3,14-3,27 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,68s (m, 1H), 2,37 (s a, 1H), 1,66-1,96 (m, 5H), 1,09-1,66 (m, 5H).

Etapa 2: 2-[(4-Ciclohexil-fenilamino)-metil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

A (4-ciclohexil-fenil)-oxiranilmetil-amina (3,06 g, 13,2 mmol) y 0,881 g (13,7 mmol) de NaNHCN se le añadieron 20 ml de metanol. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 h, después de lo cual se concentró. El material se trituró con éter, se filtró y se concentró de nuevo. El material resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50%/metanol/amoniaco-diclorometano para proporcionar 1,13 g de 5-[(4-ciclohexil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

A una solución de 5-[(4-ciclohexil-fenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (1,13 g, 4,14 mmol) en 50 ml de etanol se le añadieron 0,42 ml (0,415 mmol) de propiolato de etilo. La mezcla se agitó a reflujo durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los cristales blancos resultantes se aislaron por

filtración, se lavaron con etanol y se secaron a temperatura ambiente a alto vacío para proporcionar 0,294 g del compuesto del título. El filtrado de la filtración se concentró hasta alcanzar un volumen de 10 ml y se dejó en reposo durante 6 h. Los cristales blancos resultantes se aislaron por filtración y se secaron a alto vacío para proporcionar 0,059 g más del compuesto del título.

$C_{19}H_{23}N_3O_2$ (325,41), LCMS (ESI): 326,22 (M^++H).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,71 (d, 1), 6,94 (d, 2), 6,60 (d, 2H), 5,69-5,86 (m, 2H), 5,04-5,18 (m, 1H), 4,31 (t, 1H), 3,96 (t, 1H), 3,35-3,52 (m, 2H), 2,32 (s a, 1H), 1,60-1,87 (m, 5H), 1,07-1,43 (m, 5H).

Ejemplos biológicos

Ejemplo 147

Se usó un ensayo de movilización de ión calcio (Ca^{2+}) para identificar y determinar la actividad de moduladores alostéricos del receptor mGluR2 de rata o humano. Se usaron dos formatos: (1) examinar la capacidad del glutamato de afectar a la potencia del modulador, mirando la curva de concentración-respuesta del compuesto a diferentes concentraciones submáximas de glutamato, y (2) mirar la capacidad del modulador de afectar a la potencia del glutamato mirando la curva de concentración-respuesta de glutamato a una concentración máxima de modulador.

Para controlar la respuesta funcional del receptor usando movilización de calcio, se creó una línea celular que expresaba de manera estable el receptor mGluR2 humano o de rata (normalmente acoplado a sus moléculas efectoras intracelulares a través de una proteína G inhibidora, Gαi) y $G\alpha_{16}$, en un vector inducible por tetraciclina. Gα16 puede acoplar promiscuamente los receptores acoplados a Gs y Gi a la ruta de señalización de fosfolípidos de inositol por medio de la activación de la fosfolipasa Cβ dando como resultado una señal de Ca^{2+} (normalmente mediada por Gαq), que puede controlarse con lectores de placas de fluorescencia tales como FLIPR (Molecular Devices, Lector de Placas de Imágenes Fluorescentes), FDSS6000 (Hamamatsu, Sistema de Selección de Fármacos por Fluorescencia), o FlexStation (Molecular Devices). El ensayo de movilización de Ca^{2+} se basó en la detección de cambios de calcio intracelular usando un colorante quelante de calcio selectivo: Fluo-3, Fluo-4, o Calcium-3. Se observó una gran intensidad de fluorescencia después de la asociación de calcio con el colorante. El colorante se administró con el acetoxi-metil éster, y se retiró por lavado, o usando un kit sin lavado (Molecular Devices). Se

registraron las señales de fluorescencia estimuladas por glutamato y se usaron para generar los siguientes parámetros farmacológicos: (1) la potencia (CE50) del compuesto o los compuestos de interés a aproximadamente CE10 para el glutamato en los receptores mGluR2 de rata y humano respectivamente, y (2) un cambio en veces de la CE50 del glutamato por concentración máxima de compuesto de interés.

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención ensayados de acuerdo con este procedimiento presentaron la potencia (CE50) en el intervalo de aproximadamente 3 micromolar (μM) a aproximadamente 0,5 nanomolar (nM).

La eficacia de los compuestos de fórmula (I) de esta invención en el tratamiento de una diversidad de enfermedades como se describe en este documento puede confirmarse por cualquiera de los métodos conocidos por un especialista en la técnica. Por ejemplo, la eficacia en el tratamiento de la ansiedad puede confirmarse usando el ensayo de conflicto de Vogel. Véase, por ejemplo, Tatarczynska et al., Psychopharmacology (Berl). 2001 Oct;158(1):94-9 incorporado en este documento como referencia en su totalidad. Específicamente, Tatarczynska et al. describen los efectos de tipo antiansiedad de antagonistas de receptores metabotrópicos de glutamato del grupo I y agonistas de receptores metabotrópicos de glutamato del grupo II y III.

Los modelos preclínicos de ansiedad y psicosis también incluyen hipertermia inducida por estrés, sobresalto inducido por miedo e hiperlocomoción inducida por PCP. Véase Rorick-Kehn et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. febrero de 2006; 316(2):905-13. Epub 13 de octubre de 2005. Véase también, Johnson et al., Psychopharmacology (Berl). abril de 2005; 179(1):271-83. Epub 17 de febrero de 2005. Helton et al., J Pharmacol Exp Ther. febrero de 1998; 284(2):651-660 han usado los modelos de sobresalto potenciado por miedo y de laberinto elevado en cruz para demostrar el perfil ansiolítico y de efectos secundarios de LY354740: un agonista potente, muy selectivo y activo por vía oral para los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo II.

En la técnica también se conocen diversos modelos de ansiedad para demostrar la eficacia en seres humanos. Véase Kellner et al., Psychopharmacology (Berl). abril de 2005; 179(1):310-5. Epub 30 de septiembre de 2004, donde se han presentado los efectos de un agonista de receptor metabotrópico de glutamato(2/3) sobre la ansiedad con pánico inducida por el tetrapéptido colecistoquinina en seres humanos sanos.

351

Además, la eficacia de los compuestos de fórmula (I) de esta invención en el tratamiento de la esquizofrenia también pueden averiguarse por diversos modelos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se han usado los modelos de hiperlocomoción inducida por PCP, inhibición prepulso interrumpida por PCP, hipertermia inducida por estrés y laberinto elevado en cruz para demostrar la eficacia de moduladores alostéricos de mGluR2. Véase, Galici et al., J Pharmacol Exp Ther. julio de 2006; 318(1):173-85. Epub 11 de abril de 2006, donde se demuestra que la bifenil-indanona A, un modulador alostérico positivo de mGluR2, tiene efectos de tipo antipsicótico y de tipo ansiolítico en ratones.

La eficacia de los compuestos de fórmula (I) de esta invención para mejorar la memoria de trabajo en seres humanos puede averiguarse por una diversidad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, Krystal et al., Psychopharmacology (Berl). 2005 Apr;179(1):303-9. Epub 10 de agosto de 2004, indicaron la atenuación de los efectos disruptivos del antagonista del receptor metabotrópico de glutamato NMDA, ketamina, sobre la memoria de trabajo por pretratamiento con el agonista del receptor metabotrópico de glutamato del grupo II, LY354740, en seres humanos sanos. En otro ejemplo, Patil et al., Nature Medicine. septiembre de 2007;13(9):1102-7, Epub 2 de septiembre de 2007, indicaron que el agonista del receptor metabotrópico de glutamato del grupo II, LY2140023, mostró mejoras estadísticamente significativas tanto en síntomas positivos como en síntomas negativos de esquizofrenia en comparación con placebo.

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del sueño y depresión. Feinberg et al., Pharmacol Biochem Behav. 2002, 73(2) 467-74, han notificado que el agonista selectivo de receptores del grupo mGluR2/3, LY379268, reprime el sueño de movimiento rápido de los ojos (REM) y el EEG en ayunas en la rata. Gewirtz et al., Pharmacol Biochem Behav. Septiembre de 2002;73(2):317-26, han examinado los efectos de agonistas de mGluR2/3 sobre la expresión de ARNm de BDNF en la corteza prefrontal medial inducido por el alucinógeno y un agonista de $5HT_{2A/2B/2C}$. Véase también Schechter et al., NeuroRx. Octubre de 2005;2(4):590-611. Revisión, donde se revisan estrategias innovadoras para el desarrollo de fármacos antidepresivos.

También se ha presentado en la bibliografía la actividad de moduladores alostéricos de mGluR2 en modelos de dolor. Véase, Jones et al., Neuropharmacology. 2005; 49 Supl. 1:206-18, donde se describen efectos analgésicos de los agonistas selectivos de receptores metabotrópicos de glutamato del grupo II (mGlu2/3).

La eficacia de los compuestos de fórmula (I) de esta invención en el tratamiento de la epilepsia también puede averiguarse por diversos métodos usados en la técnica. Por ejemplo, véase, Alexander et al., Epilepsy Res. 2006, 71(1), 1-22, donde se describen receptores metabotrópicos de glutamato como diana estratégica para el tratamiento de la epilepsia. Véase también, Klodzinska et al., Pol J Pharmacol. 1999, 51(6), 543-5, que describe que el agonista selectivo del receptor metabotrópico del glutamato del grupo II LY354740 atenúa los ataques inducidos por pentilentetrazol- y picrotoxina. Thomsen et al., Neuropharmacology, describen los papeles de los subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato en la modulación de la actividad de ataques inducidos por pentilentetrazol en ratones. 1998, 37(12), 1465-73. Finalmente, Thomsen et al., J Neurochem. 1994, 62(6), 2492-5, describen que la (S)-4-carboxi-3-hidroxifenilglicina, un antagonista del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR) 1a y un agonista de mGluR2, protege frente los ataques audiogénicos en ratones DBA/2.

Todas las referencias descritas en la presente se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

Ejemplo 148

Hipertermia Inducida por Estrés (Modelos de Ansiedad)

La hipertermia inducida por estrés (SIH) refleja la elevación en la temperatura corporal interna experimentada en mamíferos después de una experiencia estresante. Los ansiolíticos clínicamente activos previenen SIH, indicando que este modelo puede ser útil en la identificación de nuevos agentes ansiolíticos (véase, Olivier et al. Eur J Pharmacol. 2003, 463, 117-32). Se midió la SIH en ratones usando la adaptación del procedimiento de ensayo rectal del paradigma clásico de SIH descrito por Borsini et al, Psychopharmacology (Berl). 1989, 98(2), 207-11. Se sometieron ratones encerrados individualmente a dos mediciones secuenciales de la temperatura rectal, separadas por un intervalo de 10 minutos. La primera medición capturó la temperatura corporal interna basal del animal (T1), mientras que la segunda temperatura (T2) capturó la temperatura corporal después del estrés leve impuesto por la primera medición de la temperatura. La diferencia entre la primera y la segunda temperaturas (T2-T1 o ΔT) es la SIH. Se realizaron mediciones de temperatura hasta el decimal más próximo con una sonda thermistor lubricada insertada 2 cm en el recto de cada sujeto. Los compuestos de ensayo se administraron 60 minutos antes de la primera medición

de la temperatura para permitir que cualquier efecto de estrés creado por la inyección se disipara completamente.

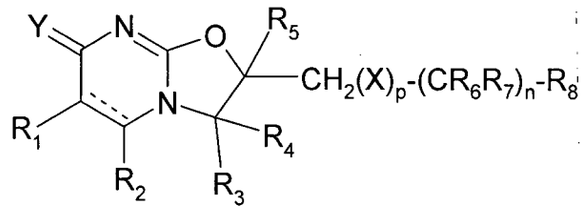
Aunque la invención se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos precedentes, no debe considerarse que está limitada por éstos, sino que más bien la invención incluye el área genérica tal como se ha descrito anteriormente en este documento. Pueden realizarse diversas modificaciones y realizaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

3S4

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la fórmula I:



(I)

donde:

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

p es 0 ó 1;

n es un número entero de 0 a 3;

X es oxígeno, azufre o NR_{21}, donde R_{21} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

Y es oxígeno o azufre;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) de cadena lineal o ramificada, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), mono- o di-fluoroalcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfanil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfinil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfonil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfanil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfinil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfonil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfanil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfinil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfonil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), aril (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), aril (C_6,C_{10}) mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4), aril (C_6,C_{10}) mono- o difluoroalquiloxi (C_2-C_4), ariloxi (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilsulfanil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilsulfinil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilsulfonil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), mono- o difluorocicloalquil(C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_8)-alquilo(C_0-C_4), mono- o difluorocicloalquiloxi (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquil (C_3-C_8) mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4),

cicloalquil (C_3-C_8) mono- o difluoroalquiloxi (C_2-C_4), cicloalquilsulfanil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquilsulfinil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquilsulfonil(C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), heteroarilalquilo (C_0-C_4), heteroaril mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4), heteroariloxialquilo (C_0-C_4), heteroariloxi mono- o difluoroalquilo (C_2-C_4), heteroarilsulfanilalquilo (C_0-C_4), heteroarilsulfinilalquilo (C_0-C_4), heteroarilsulfonilalquilo (C_0-C_4), alquilo (C_0-C_4) heterocíclico saturado, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4) heterocíclico saturado, heterocicliloxialquilo (C_0-C_4) saturado, heterocicliloxi mono- o di-fluoroalquilo (C_2-C_4) saturado, heterociclilsulfanilalquilo (C_0-C_4) saturado, heterociclilsulfinilalquilo (C_0-C_4), heterociclilsulfonilalquilo (C_0-C_4), $-CO_2R_{22}$ o $-CONR_{23}R_{24}$ donde R_{22}, R_{23} y R_{24} son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); y donde R_1 y R_2 están opcionalmente sustituidos adicionalmente;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_8) y aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4); o

R_3 y R_4 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico C_5-C_7 sustituido o sin sustituir;

R_5, R_6 y R_7 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_8);

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptanilo sustituido o sin sustituir, hexahidrofluorenilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, furanilo sustituido o sin sustituir, benzofuranilo sustituido o sin sustituir, tiofenilo sustituido o sin sustituir, benzotiofenilo sustituido o sin sustituir, indolilo sustituido o sin sustituir, benzotiazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, pirrolilo sustituido o sin sustituir, piridilo sustituido o sin sustituir, tetrahidroisoquinolinilo sustituido o sin sustituir, tetrahidroquinolinilo sustituido o sin sustituir, isoquinolinilo

sustituido o sin sustituir, quinolinilo sustituido o sin sustituir, tetrahidrodibenzofuranilo sustituido o sin sustituir y hexahidrodibenzofuranilo sustituido o sin sustituir;

donde dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en CF_3, OCF_3, halógeno, CN, SF_5, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, alquilsulfonilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, espirocicloalquilo (C_6-C_{16}) sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, heteroaril-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalcoxi (C_3-C_{10}) sustituido o sin sustituir, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, piperidinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, piperazinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, lactama (C_4-C_7) sustituido o sin sustituir, tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, tetrahidrofuranoil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, 1,3-dioxanilo sustituido o sin sustituir, 1,3-dioxolanilo sustituido o sin sustituir, alcoxietoxi (C_1-C_4), cicloalquiloxietoxi (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, ariloxietoxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir y heteroariloxietoxi sustituido o sin sustituir; donde

m es un número entero de 0 a 10;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3-C_8 sustituido o sin sustituir;

y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre los sustituyentes mencionados anteriormente;

o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos; y

y con la excepción de los siguientes compuestos:

2-(2-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

5-metil-2-(2-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
5-metil-2-fenoximetil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y
2-fenoximetil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

2. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 1, en el que:

---- es un doble enlace;

p es 1;

n es 0;

X e Y son oxígeno;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), mono- o di-fluoroalcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilo (C_6-C_{10}), aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4) o $-CO_2C_2H_5$;

R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno;

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptanilo sustituido o sin sustituir, hexahidrofluorenilo sustituido o sin sustituir y ciclohexilo sustituido o sin sustituir; donde

dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en CF_3, OCF_3, SF_5, flúor, cloro, bromo, CN, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalcoxi (C_3-C_{10}) sustituido o sin sustituir, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir y tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir; donde

m es un número entero de 0 a 2;

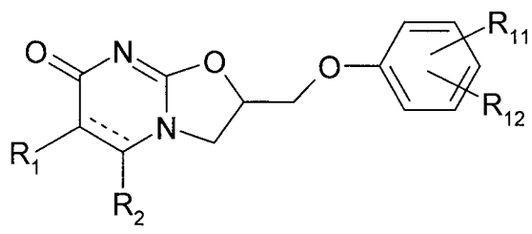
R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir;

y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre los sustituyentes mencionados anteriormente;

o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

3. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:



(II)

donde:

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), mono- o di-fluoroalcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilo (C_6-C_{10}), aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4), fenilsulfanilalquilo (C_0-C_4), fenilsulfinilalquilo (C_0-C_4), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4) o $-CO_2C_2H_5$;

R_{11} y R_{12} son iguales o diferentes y se seleccionan, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, CF_3, OCF_3, SF_5, flúor, cloro, bromo, CN, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada,

cicloalcoxi (C_3-C_{10}) sustituido o sin sustituir, tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir y heteroariloxi sustituido o sin sustituir; y donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, fenilo, indanilo e imidazolilo;

o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

4. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en:

2-(4-isopropil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-(3-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-(3,4-dimetil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-isopropil-3-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-terc-butil-2-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(2,4-di-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-[4-(1-fenil-etil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-[2-cloro-4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo [3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-bromo-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-cloro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-fluoro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(3,4-difluoro-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-cloro-4-(7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetoxi)-benzonitrilo;
2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(3-trifluorometoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(3,4-dimetoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclopentil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-[4-(4,4-dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-[4-(3,3-dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-[4-(4-terc-butil-ciclohexil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;
2-(bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;
2-(4-indan-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-triciclo[3.3.1.13,7]decan-2-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;
2-(4-imidazol-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-(1-fenil)-ciclohexil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-terc-butil-fenoximetil)-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metilsulfanil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-6-bencenosulfonil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
6-bencenosulfinil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfonil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metanosulfinil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-fenilsulfanilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-5-bencenosulfonilmetil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etanosulfonilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

5. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en:

2-[4-(1,1-dimetil-propil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-(4-isopropil-3-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-[4-(1-fenil-etil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclopentil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(4,4-dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[4-(4-terc-butil-ciclohexil)-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-(4-indan-1-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-3,5-dimetil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[3-metil-4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-isopropil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-(2-metoxi-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5,6-dietil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-fenilsulfanil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-hidroximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-ciclohexil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4'-propil-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(2',3'-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4'-etoxi-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(2'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etilsulfanilmetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-terc-butil-fenoximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-fluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-terc-butil-fenoximetil)-5-metoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2-(4-terc-butil-fenoximetil)-5-fluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-terc-butil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y
2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

6. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en:
2(S)-(4-bromo-fenoximetil)-2,3(S)-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2(S)-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2(S)-(4-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benciloxi]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2(S)-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(*S*)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-3-metil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-[4-(3,3-dimetil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-[4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexiloxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-fenoxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-terc-butiloxi-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(*S*)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(2S,6R)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(2S,6S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(2S,6R)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(2S,6S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(*S*)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-propil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

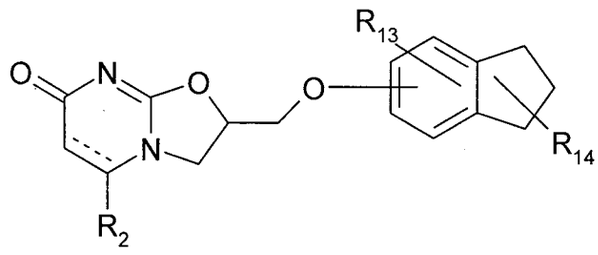
(*S*)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-fenil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-[4-(4-terc-butil-fenoxi)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
éster etílico del ácido (S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidina-5-carboxílico;
(S)-2-[4-(4-ciclohexil-fenoxi)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-etil-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-pentafluoroazufre-benciloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-etil-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-3-isopropil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-3-etil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-ciclopropil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-n-butil-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-ciclopentil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-isobutil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-fluorometil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-metoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-(1-fluoro-1-metil-etil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-fluorometil-2-[4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-metoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-butil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-ciclopentil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-metil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-etil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-fluorometil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-5-metoximetil-2-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-[4-(4-isopropil-fenoxi)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-ciclopropil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
(S)-2-(4-biciclo[3.3.1]non-9-il-fenoximetil)-5-isobutil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y
(S)-2-(4-ciclohexil-fenoximetil)-5-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
o una sal del mismo.

7. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en:
2[R]-(4-bromo-fenoximetil)-2,3[R]-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
2[R]-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;
2[R]-(4-terc-butil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y
2[R]-(4-ciclohexil-fenoximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; o una sal del mismo.

8. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 1, que tiene la fórmula III:



(III)

donde:

---- es un doble enlace;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

si R_{13} está unido al anillo aromático, entonces

R_{13} es hidrógeno, CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o alcoxi (C_1-C_4);

si R_{13} y R_{14} están los dos unidos al anillo saturado, entonces

R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o fenil-$(CR_9R_{10})_m$; o

R_{13} y R_{14} tomados junto con el átomo de carbono o los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3-C_6 sustituido o sin sustituir; y donde

m es un número entero de 0 a 3;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada y fenilo;

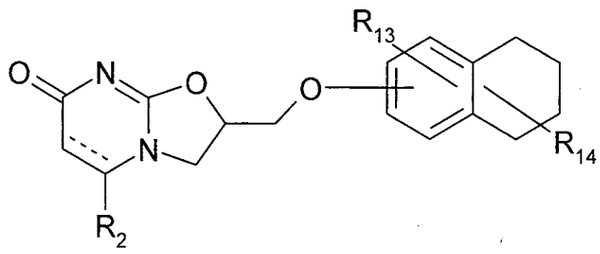
o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

9. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 8, que es:

2-(indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; o

una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

10. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 1, que tiene la fórmula IV:



(IV)

donde:

---- es un doble enlace;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

si R_{13} está unido al anillo aromático, entonces

R_{13} es hidrógeno, CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o alcoxi (C_1-C_4);

si R_{13} y R_{14} están los dos unidos al anillo saturado, entonces

R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o fenil-$(CR_9R_{10})_m$; o

R_{13} y R_{14} tomados junto con el átomo de carbono o los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3-C_6 sustituido o sin sustituir; y donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada y fenilo; o

una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

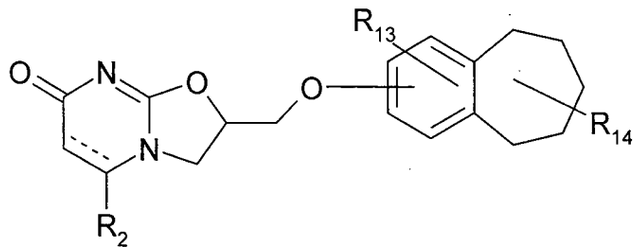
11. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 10, que es:

2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

o

una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

12. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 1, que tiene la fórmula V:



(V)

donde:

---- es un doble enlace;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

si R_{13} está unido al anillo aromático, entonces

R_{13} es hidrógeno, CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o alcoxi (C_1-C_4);

si R_{13} y R_{14} están los dos unidos al anillo saturado, entonces

R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o fenil-$(CR_9R_{10})_m$; o

R_{13} y R_{14} tomados junto con el átomo de carbono o los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3-C_6 sustituido o sin sustituir; y donde

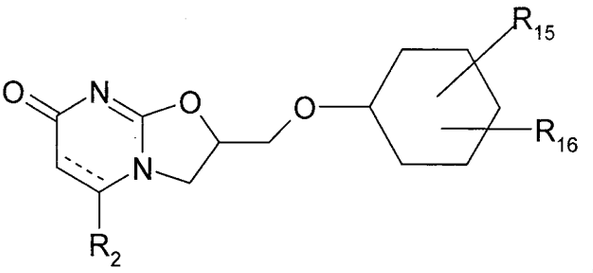
m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada y fenilo; o

una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

13. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 1, que tiene la fórmula VI:



(VI)

donde:

---- es un doble enlace;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13})sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, piperidinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, piperazinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir y heteroariloxi sustituido o sin sustituir; y donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

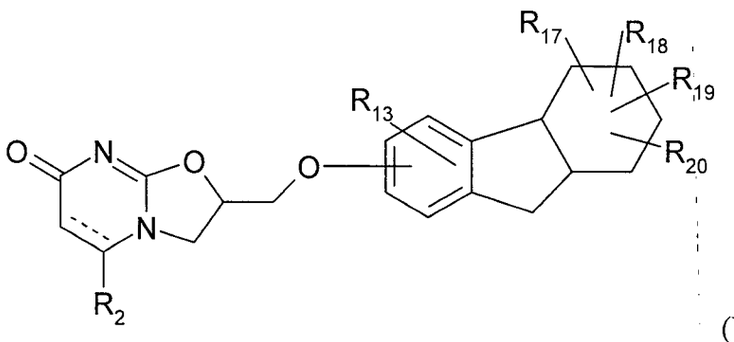
y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada y fenilo; o

una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

14. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 13, que es:

2-(4-terc-butil-ciclohexiloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

15. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 1, que tiene la fórmula VII:



(VII)

donde:

---- es un doble enlace;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

si R_{13} está unido al anillo aromático, entonces

R_{13} es hidrógeno, CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o alcoxi (C_1-C_4);

si R_{13} está unido al anillo saturado, entonces

R_{13} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o fenil-$(CR_9R_{10})_m$; y donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); y

R_{17}, R_{18}, R_{19} y R_{20} son iguales o diferentes y se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

16. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 15, que es:

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; o

(S)-2-(5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-fenoximetil)-5-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

o una sal del mismo.

17. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 1, en el que:

---- es un doble enlace;

p es 1;

n es 0;

X e Y son oxígeno;

R_1, R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo sustituido o sin sustituir, benzofuranilo sustituido o sin sustituir, tiofenilo sustituido o sin sustituir, benzotiofenilo sustituido o sin sustituir, indolilo sustituido o sin sustituir, benzotiazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, pirrolilo sustituido o sin sustituir, piridilo sustituido o sin sustituir, tetrahidroisoquinolinilo sustituido o sin sustituir, tetrahidroquinolinilo sustituido o sin sustituir, isoquinolinilo sustituido o sin sustituir, quinolinilo sustituido o sin sustituir, tetrahidrodibenzofuranilo sustituido o sin sustituir y hexahidrodibenzofuranilo sustituido o sin sustituir; donde

dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, CN, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, alquilsulfonilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, piperidinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, piperazinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir y tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir; donde

m es 0 ó 1;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir;

y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada y fenilo;

o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

18. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 17, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

2-(1H-indol-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(6-ciclohexil-piridin-3-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(benzotiazol-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; (S)-2-(6-terc-butil-benzotiazol-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(2,5-difenil-tiazol-4-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-dibenzofuran-3-il-oximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(6,7,8,9-tetrahidro-dibenzofuran-3-il-oximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(benzo[b]tiofen-6-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-(2-p-tolil-benzo[b]tiofen-6-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a] pirimidin-7-ona;

2-[2-(4-etil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo [3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[2-(4-isopropil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo [3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[2-(4-propil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]-pirimidin-7-ona;

2-[2-(4-terc-butil-fenil)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo [3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-benzo[b]tiofen-6-iloximetil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

19. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 1, en el que:

---- es un doble enlace;

p es 0 ó 1;

n es 0 ó 1;

Y es oxígeno o

X es oxígeno o NR_{21}, donde R_{21} es hidrógeno;

R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 son hidrógeno;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptanilo sustituido o sin sustituir, hexahidrofluorenilo sustituido o sin sustituir y ciclohexilo sustituido o sin sustituir; donde

dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, CN, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, alquilsulfonilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, piperidinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir, piperazinil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir y tetrahidropiranil-$(CR_9R_{10})_m$ sustituido o sin sustituir; donde

m es un número entero de 0 a 3;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir;

y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada y fenilo;

o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo.

20. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 19, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

2-benciloximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

3-(4-terc-butil-benciloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-benciloximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

2-[2-(4-ciclohexil-fenil)-etil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona; y

2-[(4-ciclohexil-fenilamino)-metil]-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

21. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 1, en el que:

---- es un doble enlace;

p es 1;

n es 0;

X es azufre;

Y es oxígeno;

R_1, R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno;

R_2 es hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4);

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptanilo sustituido o sin sustituir, hexahidrofluorenilo sustituido o sin sustituir y ciclohexilo sustituido o sin sustituir; donde

dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en CF_3, OCF_3, flúor, cloro, bromo, CN, alquilo (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, alquilsulfonilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CR_9R_{10})_m$, sustituido o sin

sustituir, aril (C_6-C_{10})-(CR_9R_{10})$_m$ sustituido o sin sustituir, aril (C_6-C_{10})-cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir, un grupo bicíclico (C_8-C_{13}) sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, indanilo sustituido o sin sustituir, tetralinilo sustituido o sin sustituir, benzocicloheptilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C_1-C_{20}) de cadena lineal o ramificada, ariloxi (C_6-C_{10}) sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, piperidinil-(CR_9R_{10})$_m$ sustituido o sin sustituir, piperazinil-(CR_9R_{10})$_m$ sustituido o sin sustituir y tetrahidropiranil-(CR_9R_{10})$_m$ sustituido o sin sustituir; donde

m es un número entero de 0 a 3;

R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y se eligen, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

R_9 y R_{10} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir;

y donde dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada y fenilo;

o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

22. El compuesto que se ha indicado en la reivindicación 21, que es:
2-(4-terc-butil-fenilsulfanilmetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;
o una sal del mismo, o un enantiómero, estereoisómero o un tautómero del mismo, o una mezcla racémica de los mismos.

23. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero del mismo o una mezcla racémica de los mismos junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

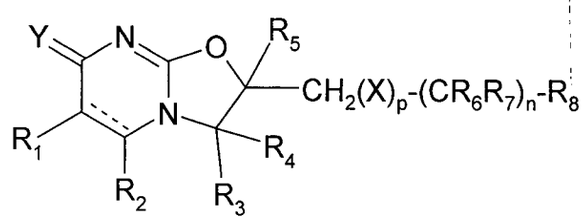
24. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, un estereoisómeros o un tautómero del mismo o una mezcla racémica de los mismos, para la preparación de una composición

farmacéutica, compuesto el cual puede modular una o más funciones de los receptores de glutamato metabotrópico para tratar trastornos neurológicos o psiquiátricos.

25. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, un estereoisómeros o un tautómero del mismo o una mezcla racémica de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica, compuesto el cual puede modular una o más funciones de los receptores de glutamato metabotrópico para tratar ansiedad, migraña, esquizofrenia, epilepsia y dolor.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una serie de dihidro y tetrahidro oxazolopirimidinonas sustituidas, específicamente, a una serie de 2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-onas 2-sustituidas y 2,3,5,6-tetrahidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-onas 2-sustituidas de fórmula (I):



(I)

en la que p, n, X, Y, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 son como se han definido en este documento. Esta invención también se refiere a métodos para preparar estos compuestos, incluyendo nuevos intermedios. Los compuestos de esta invención son moduladores alostéricos de receptores de glutamato metabotrópico (mGluR), particularmente, el receptor mGluR2. Por lo tanto, los compuestos de esta invención son útiles como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento y/o prevención de una diversidad de trastornos del sistema nervioso central (SNC), incluyendo, pero sin limitación, afecciones neurodegenerativas agudas y crónicas, psicosis, convulsiones, ansiedad, depresión, migraña, dolor, trastornos del sueño y emesis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/056002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D498/04 A61K31/519 A61P25/18 A61P25/24 A61P25/06 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	F. M. SABBATINI ET AL: "Metabotropic glutamate receptors: potential therapeutic spplications of recently disclosed new chemical entities" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 14, no. 11, 2004, pages 1593-1604, XP002504928 cited in the application abstract; figures 1-8	1,23-25

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 November 2008	02/12/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/056002

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	I. FORFAR ET AL: "Synthesis, Structure, and Preliminary Evaluation of Cycloaddition Compounds with Unsaturated Carboxylic Esters" ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 323, no. 11, 1990, pages 905-909, XP002504929 Weinheim, DE page 905, formulae 2 and 3; page 906, table 1, compounds 2b, 2f, 2j, 2n; table 2, compound 3d	1
A	I. FORFAR ET AL: "An easy Route to 2-Substituted-2,3-dihydro-5(7)H-oxazolo(3, 2-a)pyrimidin-5-ones and 7-ones Starting from the Corresponding 2-Amino-2-oxazolines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 38, no. 4, 2001, pages 823-827, XP002504930 page 824, scheme 1, compounds 2a, 7a	1-3

380

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2008/056002	06.03.2008	09.03.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D498/04 A61K31/519 A61P25/18 A61P25/24 A61P25/06 A61P29/00

Applicant
SANOFI-AVENTIS

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	see form PCT/ISA/210	Hass, Christian Telephone No. +49 30 25901-340

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2008/056002

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

382

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2008/056002

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	2-25
	No:	Claims	1
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	2-25
	No:	Claims	1
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-25
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Cited documents

D1: F. M. SABBATINI ET AL: "Metabotropic glutamate receptors: potential therapeutic spplications of recently disclosed new chemical entities" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 14, no. 11, 2004, pages 1593-1604, XP002504928 cited in the application

D2: I. FORFAR ET AL: "Synthesis, Structure, and Preliminary Evaluation of Cycloaddition Compounds with Unsaturated Carboxylic Esters" ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 323, no. 11, 1990, pages 905-909, XP002504929 Weinheim, DE

D3: I. FORFAR ET AL: "An easy Route to 2-Substituted-2,3-dihydro-5(7)H-oxazolo(3,2-a)pyrimidin-5-ones and 7-ones Starting from the Corresponding 2-Amino-2-oxazolines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 38, no. 4, 2001, pages 823-827, XP002504930

The indicated designations will be used throughout the examination procedure.

2. Novelty

Inspite of the disclaimers at the end of claim 1 it appears that **two compounds still destroy the novelty of claim 1, namely the compounds 2f and 2n of table 1 of D2.**

Compounds of D1 being generically comprised by the present claims have been excluded by disclaimers (see the relevant passages given in the international search report).

Compounds disclosed in D1 are structurally remote from the subject matter of the present claims.

3. Inventive step

According to the description, the problem underlying the present application is to be seen in the provision of further compounds which are useful in the treatment of diseases associated with the central nervous system (technical effect), specifically because of their ability to modulate mGluR, particularly mGluR2 (mode of action).

D2 and D3 disclose compounds similar or even equal to those claimed in the application, however, D1 and D2 are silent of any pharmacological activity.

As to the underlying technical problem, D1 represents the closest prior art since it discloses a number of compounds being useful in the treatment of diseases like neurological disorders, Parkinson's disease, anxiety, pain, cognitive disorders, schizophrenia, migraine (see e.g. D1, pages 1594, 1595). The present compounds, however, are structurally remote from all of the active compounds mentioned in D1 so that the skilled person would not have easily arrived, without inventive activity, at the presently claimed compounds. The solution of the above-defined technical problem must therefore be seen as non-obvious over the prior art; inventive step is therefore to be acknowledged for the subject-matter of the claims on file.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

In claim 1, in case of "heteroaryl" and "heterocyclic" (in contrast to "aryl" and "cycloalkyl"), there is no proper definition of the kind and size of such rings, as, for example, defined on page 10 of the description. Since the claims should be clear as such (within the meaning of Art. 6 PCT), such definitions should have been included in claim 1.

In the claims, some definitions of substituents contain the term "substituted" where possible substituents are defined by subtituents which also can be substituted with said substituents. Such cascading meanings make the claims in question unclear in the sense of Art. 6 PCT.

385

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/056002

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GUPTA, Balaram
sanofi-aventis U.S. Inc.
Route 202-206
P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
16 April 2008 (16.04.2008)

Applicant's or agent's file reference
US2006/160WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/056002

International filing date *(day/month/year)*
06 March 2008 (06.03.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
GURUNIAN, Vieroslva
55 Corporate Drive
Bridgewater, NJ 08807
United States of America

State of Nationality: SK
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
GURUNIAN, Vieroslava
55 Corporate Drive
Bridgewater, NJ 08807
United States of America

State of Nationality: SK
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Authorized officer
Singh Ram, Kishan
e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
60/893,991 **09/03/2007** **US**

(51) Int Cl: **C07D 498/004**

(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **BIN CAO**
Y OTROS

(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

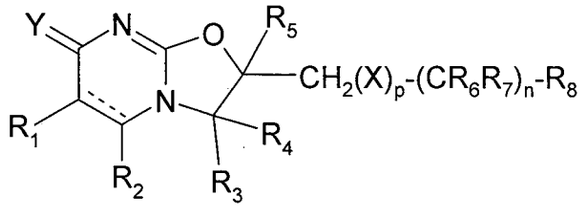
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09/10/2009
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 06/03/2008
No. de solicitud PCT/US2008/056002

(87) Publicación internacional
Fecha: 18/09/2008
N° publicación: ***WO 2008/112483 A3***

(54) Titulo: **DIHIDRO Y TETRAHIDRO OXAZOLOPIRIMIDINONAS SUSTITUIDAS, PREPARACIÓN Y USO DE LAS MISMAS**

Reivindicación(es):

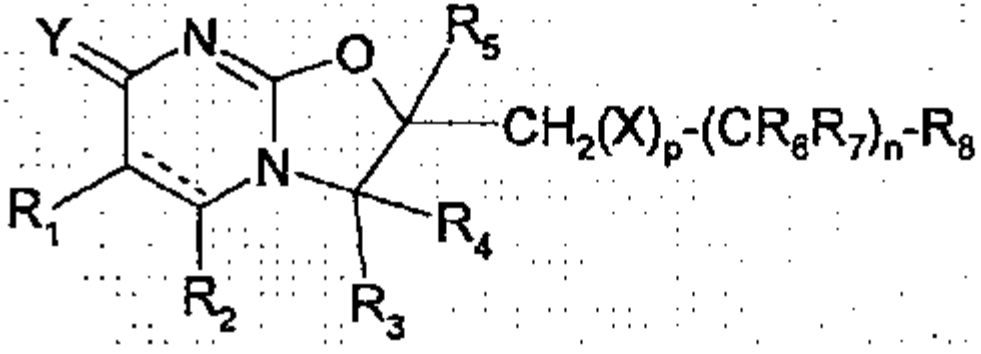
1. Un compuesto de la fórmula I:



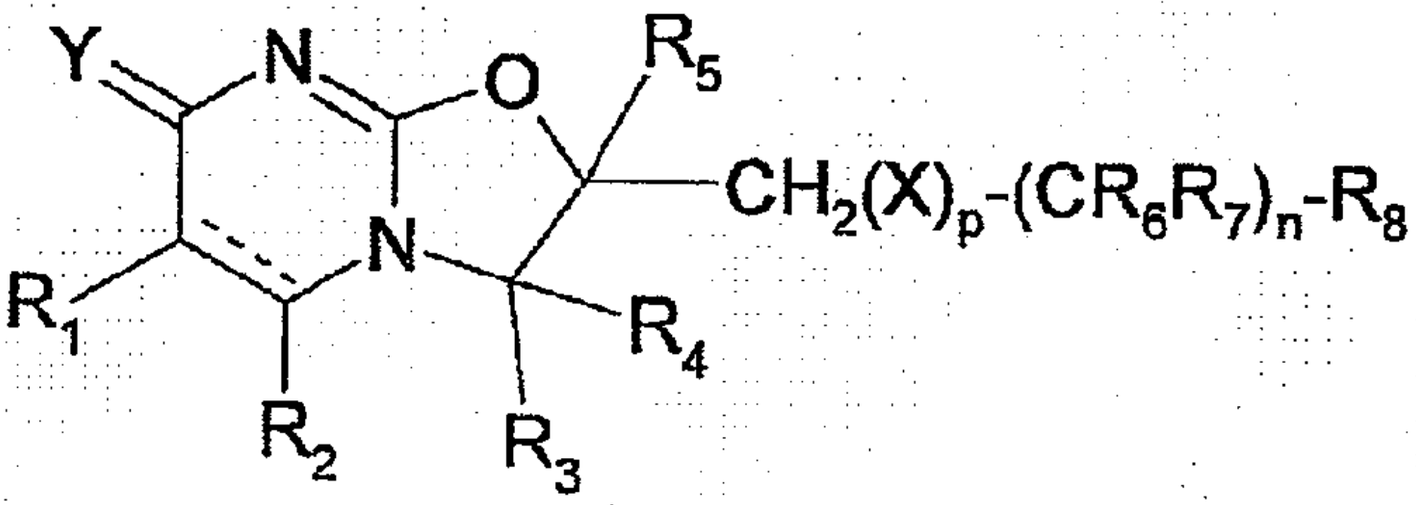
(I)

donde:

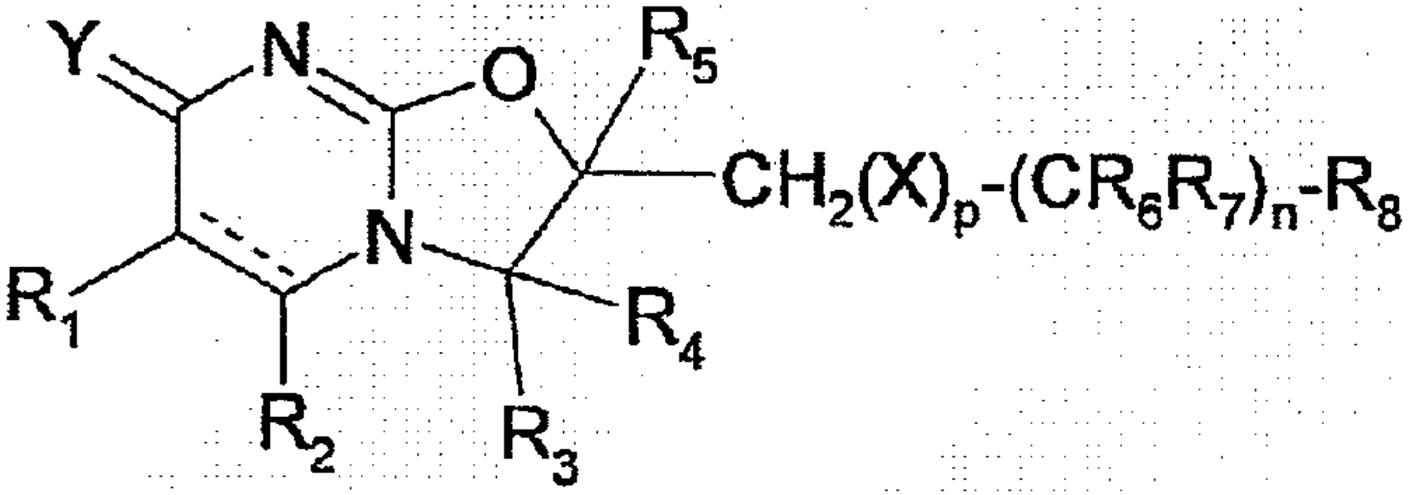
---- es un enlace sencillo o un doble enlace;
p es 0 ó 1;
n es un número entero de 0 a 3;
X es oxígeno, azufre o NR_{21}, donde R_{21} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);
Y es oxígeno o azufre;
R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste hidrógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_{10}) de cadena lineal o ramificada, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), mono- o di-fluoroalcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfanil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfinil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), mono- o di-fluoroalquilsulfonil (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfanil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfinil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alquilsulfonil (C_1-C_{10})-alquilo (C_0-C_4), alcoxi (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfanil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfinil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), alquilsulfonil (C_1-C_{10}) mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4), aril (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), aril (C_6,C_{10}) mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4), aril (C_6,C_{10}) mono- o difluoroalquiloxi (C_2-C_4), ariloxi (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilsulfanil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilsulfinil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), arilsulfonil (C_6,C_{10})-alquilo (C_0-C_4), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), mono- o difluorocicloalquil(C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_8)-alquilo(C_0-C_4), mono- o difluorocicloalquiloxi (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquil (C_3-C_8) mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_8) mono- o difluoroalquiloxi (C_2-C_4), cicloalquilsulfanil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquilsulfinil (C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), cicloalquilsulfonil(C_3-C_8)-alquilo (C_0-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), heteroarilalquilo (C_0-C_4), heteroaril mono- o difluoroalquilo (C_1-C_4), heteroariloxialquilo (C_0-C_4), heteroariloxi mono- o difluoroalquilo (C_2-C_4), heteroarilsulfanilalquilo (C_0-C_4), heteroarilsulfinilalquilo (C_0-C_4), heteroarilsulfonilalquilo (C_0-C_4), alquilo (C_0-C_4) heterocíclico saturado, mono- o di-fluoroalquilo (C_1-C_4) heterocíclico saturado, heterocicliloxialquilo (C_0-C_4) saturado, heterocicliloxi mono- o di-fluoroalquilo (C_2-C_4) saturado, heterociclilsulfanilalquilo (C_0-C_4) saturado, heterociclilsulfinilalquilo (C_0-C_4), heterociclilsulfonilalquilo (C_0-C_4), $-CO_2R_{22}$ o $-CONR_{23}R_{24}$ donde R_{22}, R_{23} y R_{24} son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); y donde R_1 y R_2 están opcionalmente sustituidos adicionalmente;
R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_8) y aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_4); o
R_3 y R_4 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico C_5-C_7 sustituido o sin sustituir;
R_5, R_6 y R_7 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_8);



(I)



(I)



(I)

388

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 62,603
FECHA : AGOSTO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-096629- -00000-0000
Fecha: 2009-09-09 17:04:00 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 390

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854631	24/08/2009	34,584,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS	688,000.00
		TOTAL : $	688,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COD: 14775 -841-100-2.

389

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 62,621
FECHA : AGOSTO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-096629- -00000-0000
Fecha: 2009-09-09 17:04:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 390

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854631	24/08/2009	34,584,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0020: 14775-841-100-2

390

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 61,395
FECHA : AGOSTO 19 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-096629- -00000-0000
Fecha: 2009-09-09 17:04:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 390

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854620	19/08/2009	70,663,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		TOTAL : $	81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

C020: 14775-841-100-2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-096629- -00000-0000
Fecha: 2009-09-09 17:04:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 390

rera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia