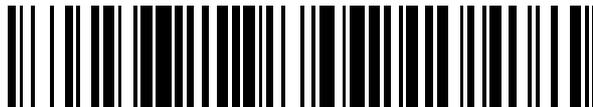


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 813**

51 Int. Cl.:
C07D 407/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08862134 .7**
96 Fecha de presentación: **17.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2225231**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.09.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE AMINOTRIAZOL COMO AGONISTAS DE AXL.**

30 Prioridad:
18.12.2007 WO PCT/IB2007/055199
23.10.2008 WO PCT/IB2008/054369

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.12.2011

73 Titular/es:
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH

72 Inventor/es:
BUR, Daniel;
CORMINBOEUF, Olivier;
CREN, Sylvaine;
GRISOSTOMI, Corinna;
LEROY, Xavier y
RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 813 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminotriazol como agonistas de AXL

La presente invención se refiere a nuevos derivados de aminotriazol de fórmula (I) y a su uso como productos farmacéuticos. La invención se refiere también a aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I), y especialmente a su uso como agonistas del receptor ALX.

ALXR (alias Receptor Lipoxina A4, FPRL1; descrito en el documento WO2003/082314 como la secuencia nucleotídica SEC ID NO:1) es un miembro de la familia del receptor acoplado a la proteína G. Se descubrió que el ALXR actuaba como intermediario en la movilización del calcio en respuesta a una concentración elevada del péptido formil-metionina-leucil-fenil alanina. Además, se halló que un metabolito lípido, lipoxina A4 (LXA4), y sus análogos, se adherían a ALXR con afinidad elevada y aumento de la producción de ácido araquidónico y activación de la proteína G en células transfectadas con ALXR (Chiang *et al.*, *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58, 463-487). Los efectos de LXA4 han sido evaluados en una variedad de modelos de enfermedades en animales; y se demostró que LXA4 tenía potentes actividades anti-inflamatorias y pro-resolutivas. Los modelos de enfermedad en los cuales LXA4, o derivados, o análogos estables, demuestran actividad *in vivo*, son por ejemplo inflamación dérmica, fondo de saco dorsal, lesiones por isquemia/reperfusión, peritonitis, colitis, nefritis mesangio proliferativa, pleuritis, asma, fibrosis quística, septicemia, lesiones corneales, angiogénesis, periodontitis, hiperalgesia inducida por carragenina, y enfermedad de injerto-vs-huésped (GvHD) (Serhan and Chiang, *Br. J. Pharmacol.*, 2007, 1-16). ALXR también fue identificado como receptor funcional de una variada cantidad de péptidos, que incluyen un fragmento de la proteína priónica, un péptido derivado de la cepa gp120 del Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV)-1_{LAI}, y amiloide-beta 1-42 (Ab42) (para una revisión, ver Le *et al.*, *Protein Pept Lett.*, 2007,14, 846-853), y se ha sugerido que participa en la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer (AD) en varias vías cruciales (Yazawa *et al.*, *FASEB J.*, 2001, 15, 2454-2462). La activación de ALXR en macrófagos y microglíocitos inicia una cascada de señalización intermediada por la proteína G que aumenta la migración celular direccional; la fagocitosis y la liberación del mediador. Estos eventos pueden contar para el reclutamiento de células mononucleares en la vecindad de placas seniles en las áreas del cerebro enfermas con AD, donde Ab42 está hiper-producido y acumulado. Aunque la acumulación de leucocitos en los sitios de lesiones tisulares puede considerarse una respuesta huésped innata dirigida al aclaramiento de agentes nocivos, los fagocitos mononucleares activados también liberan una variedad de sustancias, tales como fagocitos mononucleares activados, tales como aniones superóxido que pueden ser tóxicos para las neuronas. Por lo tanto, ALXR puede mediar en las respuestas pro-inflamatorias producidas por Ab42 en cerebros con AD y exacerbar el avance de la enfermedad. Se informó también que la humanina (HN), un péptido con capacidades neuroprotectoras, comparte el ALXR humano con Ab42 sobre los fagocitos y líneas de células neuronales y se ha sugerido que la actividad neuroprotectora de HN puede atribuirse a su ocupación competitiva con ALXR (Ying *et al.*, *J. Immunol.*, 2004, 172, 7078-7085).

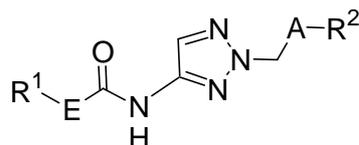
Pirazolona y otros derivados heterocíclicos que tienen actividad agonista de ALXR se describen en los documentos *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 3713-3718 y WO 2005/047899.

Las propiedades biológicas de los agonistas ALXR incluyen, pero no están limitados a, migración/activación de monocito/macrofago/microglíocitos; migración/activación de neutrófilos, regulación de la activación de linfocitos, regulación de la proliferación y diferenciación, regulación de la inflamación, regulación de la producción y/o liberación de citocina, regulación de la producción y/o liberación del mediador pro-inflamatorio, y/o liberación producción del mediador pro-inflamatorio, regulación de la reacción inmunitaria.

La presente invención provee derivados de aminotriazol, que son agonistas no-peptídicos del receptor ALX humano. Los compuestos son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades que responden a la modulación del receptor ALX, tales como enfermedades inflamatorias, obstrucción de las vías respiratorias, estados alérgicos, infecciones retrovirales intermediadas por HIV, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades intermediadas por priones, y trastornos intermediados por amiloides (especialmente la enfermedad de Alzheimer); además son útiles en la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y para la modulación de respuestas inmunitarias (especialmente aquellas provocadas por vacunación).

A continuación se presentan varias realizaciones de la invención.

1) La presente invención se refiere a derivados aminotriazol de fórmula (I),

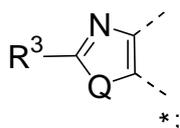


(I)

donde

A representa un grupo fenilo- o heterociclilo-, en el que los dos sustituyentes están en una disposición de 1,3-; o **A** representa propan-1,3-diilo;

E representa *-alquilo C₁-C₄-O-, -CH=CH- o



en el que los asteriscos indican el enlace que está unido a R^1 ;

Q representa O o S;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 , bencilo o $-CH_2CH_2C(O)OtBu$;

- 5 R^1 representa un grupo piridilo, o un grupo arilo, dicho grupo está no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , fluoralquilo C_1-C_4 , fluoralcoxi C_1-C_4 , di-[alquilo C_1-C_3]-amino y alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 ; y

R^2 representa $-CO$ -alquilo C_1-C_3 , $-CF_2$ -alquilo C_1-C_3 , o $-SO_2$ -alquilo C_1-C_3 .

- 10 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. A menos que se indique lo contrario los sustituyentes en un doble enlace pueden estar presentes en la configuración (*Z*)- o (*E*)-. Los compuestos de fórmula (I) pueden por lo tanto estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferiblemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden estar separadas de manera conocida por un experto en la técnica.

- 15 En el caso en el que E representa $-CH=CH-$ el doble enlace puede estar presente en la configuración (*Z*)- o (*E*)-, preferiblemente está presente en la configuración (*E*)-.

Los siguientes párrafos proveen definiciones de varias porciones químicas para los compuestos de acuerdo con la invención y se aplicarán uniformemente a través de toda la memoria y reivindicaciones a menos que otra definición expresamente establecida, provea una definición más o menos amplia.

- 20 El término "alquilo" usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene uno a cuatro átomos de carbono. El término "alquilo (C_x-C_y)" (x e y son cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente que contiene átomos de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo C_1-C_4 contiene desde uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo. Se prefieren los grupos alquilo C_1-C_3 , tales como metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Más preferidos son los grupos alquilo C_1-C_3 tales como metilo y etilo. Más preferido es metilo.

Un ejemplo de un grupo alquilo (C_1-C_3) tal como el que se usa en R^2 que representa alquilo $-CO-(C_1-C_3)$, $-CF_2$ -alquilo (C_1-C_3) o $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_3) es metilo.

- 30 En un grupo alquilo C_1-C_4 puenteado tal como se usa en E que representa *-alquilo (C_1-C_4)-O-, el átomo de oxígeno y el resto R^1 están unidos preferiblemente al mismo átomo de carbono del grupo alquilo (C_1-C_4) puenteado.

El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo-O- donde el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi (C_x-C_y)" (x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi tal como ha sido definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi (C_1-C_4) que contiene desde uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *ter*-butoxi. Los preferidos son etoxi y metoxi. El más preferido es metoxi.

- 40 El término "fluoralquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como ha sido definido anteriormente que contiene uno a cuatro (preferiblemente uno a tres) átomos de carbono, en el cual uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoralquilo (C_x-C_y)" (x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoralquilo tal como se definió anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoralquilo (C_1-C_3) contiene desde uno a tres átomos de carbono en los cuales uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoralquilo incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoretilo. Se prefiere fluoralquilo (C_1), tal como trifluorometilo y difluorometilo. El más preferido es trifluorometilo.

- 45 El término "fluoralcoxi" se refiere a un grupo alcoxi tal como ha sido definido anteriormente que contiene uno a cuatro (preferiblemente uno a tres) átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoralcoxi (C_x-C_y)" (x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoralcoxi tal como ha sido definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoralcoxi (C_1-C_3) contiene desde uno a tres átomos de carbono en el cual uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoralcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluorometoxi. Se prefieren los grupos fluoralcoxi C_1 tales como trifluorometoxi y difluorometoxi. El más preferido es trifluorometoxi.

El término "hidroxi-alquilo C_1-C_2 " se refiere a un grupo alquilo tal como ha sido definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con hidroxilo. Los ejemplos de grupos hidroxi-alquilo C_1-C_2 son hidroxi-metilo e hidroxi-etilo. Los preferidos son hidroxi-metilo y 2-hidroxi-etilo.

- 55 El término "alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 " se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en el cual un grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente y contiene uno o dos átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por alcoxi C_1-C_4 tal como ha sido definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 incluyen

metoxi-metilo, metoxi-etilo (especialmente 2-metoxi-etilo), etoxi-metilo, etoxi-etilo (especialmente 2-etoxi-etilo), isopropoxi-metilo e isopropoxi-etilo (especialmente 2-isopropoxi-etilo); y preferiblemente metoxi-metilo, metoxi-etilo (especialmente 2-metoxi-etilo), etoxi-metilo y etoxi-etilo (especialmente 2-etoxi-etilo).

5 Los ejemplos preferidos de grupos alcoxi C₁-C₄-alquilo (C₁-C₂) tal como se usa en R¹ son metoxi-metilo, metoxi-etilo (especialmente 2-metoxi-etilo), etoxi-metilo, etoxi-etilo (especialmente 2-etoxi-etilo), isopropoxi-metilo e isopropoxi-etilo (especialmente 2-isopropoxi-etilo). Los más preferidos son metoxi-metilo y metoxi-etilo (especialmente 2-metoxi-etilo).

Los ejemplos preferidos de grupos alcoxi C₁-C₄-alquilo (C₁-C₂) tal como se usa en R³ son metoxi-metilo y metoxi-etilo (especialmente 2-metoxi-etilo). El más preferido es metoxi-metilo.

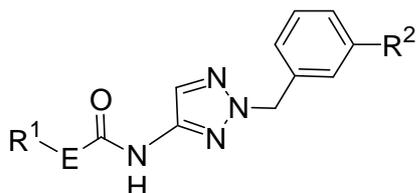
10 El término "di-[alquilamino C₁-C₃]" se refiere a un grupo amino que está sustituido por dos grupos alquilo C₁-C₃ tal como se definió anteriormente, donde los dos grupos alquilo C₁-C₃ pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos representativos de grupos di-[alquilamino C₁-C₃] incluyen, pero no están limitados a dimetilamino, metil-etil-amino y dietilamino. Es preferido el dimetilamino.

15 El término halógeno significa flúor, cloro o bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo y más preferiblemente flúor o cloro.

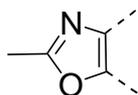
20 El término "arilo", solo o en cualquier combinación significa fenilo (preferido) o naftilo. El grupo arilo está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido (preferiblemente no sustituido, mono- o di-sustituido y más preferiblemente no sustituido, o mono-sustituido), donde los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoralquilo C₁-C₄, fluoralcoxi C₁-C₄, di-[alquilamino C₁-C₃] y alcoxi C₁-C₄ -alquilo C₁-C₂ y preferiblemente de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoralquilo C₁-C₄ y fluoralcoxi C₁-C₄. Los ejemplos son fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorfenilo, 3-fluorfenilo, 4-fluorfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxi-4-metilfenilo, 3-metoximetil-fenilo, 3-metoxietil-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 2-trifluormetil-fenilo, 3-trifluormetilfenilo, 4-trifluormetilfenilo, y 3-trifluormetoxifenilo. Ejemplos adicionales son 3-isopropoximetil-fenil y 3-(2-isopropoxi-etil)-fenilo. Ejemplos preferidos son fenilo, 3-metoxifenilo y 4-trifluormetilfenilo.

25 El término "heterociclilo", solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos de dichos grupos heterociclilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, y pirazinilo. Ejemplos preferidos son furanilo (especialmente furan-2,5-diilo), tienilo (especialmente tiofen-2,4-diilo y tiofen-2,5-diilo), tiazolilo (especialmente tiazol-2,4-diilo), y piridilo (especialmente piridin-2,4-diilo y piridin-2,6-diilo). Un ejemplo preferido adicional es oxazolilo (especialmente oxazol-2,4-diilo y oxazol-2,5-diilo). Los ejemplos más preferidos son furan-2,5-diilo, oxazol-2,4-diilo, oxazol-2,5-diilo, tiofen-2,5-diilo y tiazol-2,4-diilo. Los ejemplos más preferidos son furan-2,5-diilo y tiofen-2,5-diilo y especialmente furan-2,5-diilo.

35 El término "disposición 1,3" tal como se usa en la descripción detallada de "A" significa que los dos átomos del grupo fenilo o heterociclilo que están unidos a la porción triazol-metilo y al residuo R² respectivamente están separadas una de la otra mediante un átomo; por ejemplo, si "A" representa fenilo la disposición de los sustituyentes es tal como se muestra en la figura siguiente:



40 En esta solicitud de patente, la línea de puntos muestra el punto de unión del radical graficado. Por ejemplo, el radical graficado a continuación

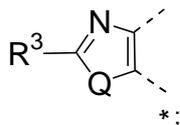


es el grupo 2-metil-oxazol-4,5-diilo.

45 2) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con la realización 1), donde

A representa un grupo fenilo- o heterociclilo, en el que los dos sustituyentes están en la disposición de 1,3; o A representa propan-1,3-diilo;

E representa *-CH₂-O-, -CH=CH- o



en el que los asteriscos indican el enlace que está unido a R^1 ;

Q representa O o S;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo o alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 ;

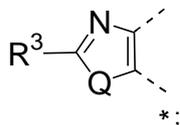
5 R^1 representa un grupo arilo, dicho grupo está no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , fluoralquilo C_1-C_4 , fluoralcoxi C_1-C_4 , di-[alquilamino C_1-C_3] y alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 ; y

R^2 representa $-CO$ -alquilo C_1-C_3 , $-CF_2$ -alquilo C_1-C_3 , o $-SO_2$ -alquilo C_1-C_3 .

10 3) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con la realización 1), donde

A representa un grupo fenilo- o heterociclilo, en el que los dos sustituyentes están en una disposición 1,3; o **A** representa propan-1,3-diilo;

E representa *-alquilo (C_1-C_4)-O-, $-CH=CH-$ o



15 donde los asteriscos indican el enlace que está unido a R^1 ;

Q representa O o S;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , o ciclopropilo;

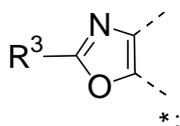
20 R^1 representa un grupo arilo, dicho grupo está no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halogen, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , fluoralquilo C_1-C_4 , fluoralcoxi C_1-C_4 , di-[alquilamino (C_1-C_3)] y alcoxi C_1-C_4 -alquilo (C_1-C_2); y

R^2 representa $-CO$ -alquilo C_1-C_3 , $-CF_2$ -alquilo C_1-C_3 , o $-SO_2$ -alquilo C_1-C_3 .

4) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en el que

25 **A** representa fenil-1,3-diilo, furan-2,5-diilo, oxazol-2,4-diilo, oxazol-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, tiofen-2,5-diilo, tiazol-2,4-diilo, tiazol-2,5-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,6-diilo o propan-1,3-diilo;

E representa $-CH_2-O-$, $-CH=CH-$ o



en la que los asteriscos indican el enlace que está unido a R^1 ;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo o alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 ;

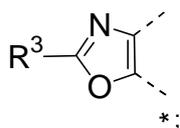
30 R^1 representa un grupo arilo, dicho grupo está no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , fluoralquilo C_1-C_4 , fluoralcoxi C_1-C_4 , di-[alquilamino C_1-C_3] y alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 ; y

R^2 representa $-CO$ -alquilo C_1-C_3 , $-CF_2$ -alquilo C_1-C_3 , o $-SO_2$ -alquilo C_1-C_3 .

35 5) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), donde al menos una, preferiblemente todas las siguientes características están presentes:

A representa fenil-1,3-diilo, furan-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, tiofen-2,5-diilo, tiazol-2,4-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,6-diilo o propan-1,3-diilo;

E representa $-CH_2-O-$, $-CH=CH-$ o



donde los asteriscos indican el enlace que está unido a R^1 ;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo;

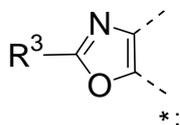
- 5 R^1 representa un grupo arilo, dicho grupo está no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , fluoralquilo C_1-C_4 , fluoralcoxi C_1-C_4 , di-[alquilamino C_1-C_3] y alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 ; y

R^2 representa $-CO$ -alquilo C_1-C_3 , $-CF_2$ -alquilo C_1-C_3 , o $-SO_2$ -alquilo C_1-C_3 .

6) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que

- 10 **A** representa furan-2,5-diilo, oxazol-2,4-diilo, oxazol-2,5-diilo, tiofen-2,5-diilo o tiazol-2,4-diilo;

E representa $^*-CH_2-O-$, $-CH=CH-$ o



donde los asteriscos indican el enlace que está unido a R^1 ;

R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;

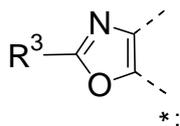
- 15 R^1 representa un grupo fenilo, donde dicho grupo está no sustituido, mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, y dimetilamino; y

R^2 representa $-CO-CH_3$.

- 20 7) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 6), donde al menos una, preferiblemente todas las siguientes características están presentes:

A representa furan-2,5-diilo o tiofen-2,5-diilo (especialmente furan-2,5-diilo);

E representa



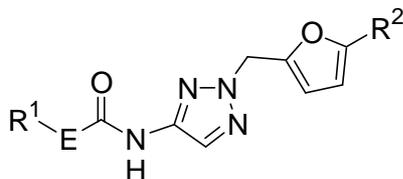
en la que los asteriscos indican el enlace que está unido a R^1 ;

- 25 R^3 representa hidrógeno o metilo;

R^1 representa un grupo fenilo, dicho grupo está no sustituido, mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, y dimetilamino; y

R^2 representa $-CO-CH_3$.

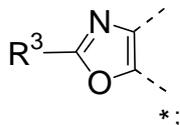
- 30 8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) que son también compuestos de fórmula (I_P)



Fórmula (I_P)

en la que

E representa *-alquilo C₁-C₄-O-, -CH=CH- o



en la que los asteriscos indican el enlace que está unido a **R**¹;

R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

5 **R**¹ representa arilo, que está no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoralquilo C₁-C₄ y fluoralcoxi C₁-C₄; y

R² representa -CO-alquilo C₁-C₃.

10 9) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en la que

A representa heterociclilo, donde los dos sustituyentes están en una disposición 1,3.

10) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que

15 **A** representa fenil-1,3-diilo, furan-2,5-diilo, oxazol-2,4-diilo, oxazol-2,5-diilo (especialmente con **R**² unido en la posición 2), tiofen-2,4-diilo, tiofen-2,5-diilo, tiazol-2,4-diilo (especialmente con **R**² unido en la posición 4), tiazol-2,5-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,6-diilo o propan-1,3-diilo.

11) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 10), en la que

20 **A** representa fenil-1,3-diilo, furan-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo (con **R**² unido en la posición 2), tiofen-2,5-diilo, tiazol-2,4-diilo (con **R**² unido en la posición 4), piridin-2,4-diilo, piridin-2,6-diilo o propan-1,3-diilo.

12) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 6), 9) o 10), en la que

25 **A** representa furan-2,5-diilo, oxazol-2,4-diilo con **R**² unido en la posición 2, oxazol-2,4-diilo con **R**² unido en la posición 4, oxazol-2,5-diilo con **R**² unido en la posición 2, tiofen-2,5-diilo o tiazol-2,4-diilo con **R**² unido en la posición 4.

13) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7) o 9) a 12), en la que

A representa furan-2,5-diilo o tiofen-2,5-diilo.

30 14) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 6) o 9) a 12), en la que

A representa tiazol-2,4-diilo (con **R**² unido en la posición 4).

15) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7) o 9) a 13), en la que

A representa tiofen-2,5-diilo.

35 16) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7) o 9) a 13), en la que

A representa furan-2,5-diilo.

17) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 6), 9), 10) o 12), en la que

40 **A** representa oxazol-2,4-diilo con **R**² unido en la posición 2 u oxazol-2,4-diilo con **R**² unido en posición 4.

18) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 6), 9), 10) o 12), en la que

A representa oxazol-2,4-diilo con **R**² unido en posición 2.

45 19) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 6), 9), 10) o 12), en la que

A representa oxazol-2,4-diilo con **R**² unido en la posición 4.

20) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 6), 9) o 10), en la que

A representa oxazol-2,5-diilo con R^2 unido en la posición 2 u oxazol-2,5-diilo con R^2 unido en posición 5..

5 21) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 6), 9), 10) o 12), en la que

A representa oxazol-2,5-diilo con R^2 unido en posición 2.

22) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 10) o 11), en la que

A representa fenil-1,3-diilo.

10 23) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 10) o 11), en la que

A representa propan-1,3-diilo.

24) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 6) o 8) a 23), en la que

15 **E** representa *-alquilo C_1-C_4-O- (preferiblemente *- CH_2-O-) o $-CH=CH-$,

donde los asteriscos indican el enlace que está unido a R^1 ;

25) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 6) o 8) a 24), en la que

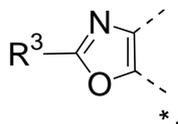
E representa *-alquilo C_1-C_4-O- (preferiblemente *- CH_2-O-),

20 donde los asteriscos indican el enlace que está unido a R^1 ;

26) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 6) o 8) a 24), en la que

E representa $-CH=CH-$.

25 27) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 23), donde **E** representa



donde los asteriscos indican el enlace que está unido a R^1 ;

28) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4), 9) a 23) o 27), en la que

30 R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, metoxi-metilo o 2-metoxi-etilo.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 23) o 27), en la que

R^3 representa hidrógeno o metilo.

35 30) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3) o 9) a 23), en la que

Q representa O.

31) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 9) a 30), en la que

40 R^1 representa fenilo, que está no sustituido, mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 (especialmente metilo), alcoxi (C_1-C_4) (especialmente metoxi), trifluorometilo, trifluorometoxi, y dimetilamino.

32) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 31), donde R^1 representa fenilo, que está no sustituido o mono-sustituido donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C_1-C_4 (especialmente metoxi) y trifluorometilo.

33) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) o 9) a 30), en la que

R^1 representa piridilo, que está no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , fluoralquilo C_1-C_4 , fluoralcoxi C_1-C_4 , di-[alquilamino C_1-C_3] y alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 .

34) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) o 9) a 30), en la que

R^1 representa piridilo, que está mono-sustituida con fluoralquilo C_1-C_4 (especialmente trifluormetilo).

35) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 9) a 34), donde R^2 representa $-CO$ -alquilo C_1-C_3 (especialmente $-CO-CH_3$) o $-CF_2$ -alquilo C_1-C_3 (especialmente $-CF_2-CH_3$).

36) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 9) a 35), donde R^2 representa $-CF_2$ -alquilo C_1-C_3 (especialmente $-CF_2-CH_3$).

37) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminotriazol de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 35), donde R^2 representa $-CO$ -alquilo C_1-C_3 (especialmente $-CO-CH_3$).

38) Los compuestos preferidos de fórmula (I) tal como han sido definidos en la realización 1) están seleccionados del grupo que consiste en:

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico,

N-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluormetil-fenil)-acrilamida (preferiblemente (*E*)-*N*-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluormetil-fenil)-acrilamida);

[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

Ester 2-cloro-bencílico de ácido [2-(5-Acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;

donde el doble enlace de derivados acrilamida citados en la lista anterior pueden estar en la configuración (*E*)- o (*Z*)- (preferiblemente en la configuración (*E*)-).

39) Compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) tal como han sido definidos en la realización 1, están seleccionados del grupo que consiste en:

[2-(5-oxo-hexil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

N-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-cloro-fenil)-acrilamida (preferiblemente (*E*)-*N*-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-cloro-fenil)-acrilamida);

N-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-trifluormetil-fenil)-acrilamida (preferiblemente (*E*)-*N*-[2-(5-Acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-trifluormetil-fenil)-acrilamida);

N-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(3-trifluormetoxi-fenil)-acrilamida (preferiblemente (*E*)-*N*-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(3-trifluormetoxi-fenil)-acrilamida);

N-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-*o*-tolil-acrilamida (preferiblemente (*E*)-*N*-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-*o*-tolil-acrilamida);

N-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-4-fluor-fenil)-acrilamida (preferiblemente (*E*)-*N*-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-4-fluor-fenil)-acrilamida);

N-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-*m*-tolil-acrilamida (preferiblemente (*E*)-*N*-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-*m*-tolil-acrilamida);

N-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-*p*-tolil-acrilamida (preferiblemente (*E*)-*N*-[2-(5-Acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-*p*-tolil-acrilamida);

N-[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida (preferiblemente (*E*)-*N*-[2-(5-Acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida);

[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;

- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluormetoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-4-metil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 5 [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- 10 [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluormetoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*o*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- 15 [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(3-acetilbenzil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- 20 Ester 2-cloro-bencílico de ácido [2-(3-Acetilbenzil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- [2-(5,5-difluor-hexil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-metansulfonil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetiliazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- 25 Ester 2-cloro-bencílico de ácido [2-(4-acetiliazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- Ester 2-cloro-bencílico de ácido [2-(4-acetilpiridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-[3-(2-metoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(6-acetilpiridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 30 [2-(2-acetiliazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetilpiridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(2-acetilpiridin-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- Ester 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-Acetilpiridin-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico; y
- 35 [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- donde el doble enlace de derivados acrilamida citados en la lista anterior puede estar en la configuración (*E*)- o (*Z*)- (preferiblemente en la configuración (*E*)-).
- 40) Compuestos adicionales preferidos de fórmula (I) tal como han sido definidos en la realización 1) están seleccionados del grupo que consiste en:
- 40 [2-(3-acetilisoxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-isopropoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;

- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-[3-(2-liopropoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- 5 [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 10 [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 15 [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- [2-(2-acetiltiazol-5-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- Ester 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-acetiltiazol-5-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- 20 *N*-[2-(2-acetiltiazol-5-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida;
- [2-(2-acetioxazol-5-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- Ester 2-cloro-bencílico de ácido [2-(5-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- [2-(4-acetiltiofen-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- 25 *N*-[2-(5-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida;
- [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- 30 [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 35 [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- N*-[2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida;
- 40 *N*-[2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida;
- [2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico;

[2-(4-acetiloxazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metoximetil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

5 [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-(2-metoxi-etil)-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-butil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-isopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

N-[2-(4-acetiltiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-trifluormetil-fenil)-acrilamida;

[2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-benzil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

10 Ester ter-butílico de ácido 3-(4-[2-(5-Acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]carbamoil)-5-fenil-oxazol-2-il)-propiónico;

[2-(2-acetiloxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(2-acetiloxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(2-acetiloxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

15 [2-(2-acetiloxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(2-acetiloxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;

Ester 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-acetiloxazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico; y

20 [2-(5-acetilfuran-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-oxazol-4-carboxílico;

donde el doble enlace de derivados acrilamida citados en la lista anterior puede estar en la configuración (*E*)- o (*Z*)- (preferiblemente en la configuración (*E*)-).

25 Cualquier referencia mencionada anteriormente o a continuación de un compuesto de fórmula (I) se interpretará también como referencia a las sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, de dicho compuesto de fórmula (I), según sea apropiado y conveniente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas, inorgánicas u orgánicas y/o sales de adición de base, Lit. e.g. "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se interpretará también con el significado de un solo compuesto, una sal o similares.

30 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiados para ser usados como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan el receptor ALX, es decir, actúan como agonistas del receptor ALX, y son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades que responden a la activación del receptor ALX tal como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales

35 intermediadas por HIV, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades intermediadas por priones y trastornos intermediados por amiloides (especialmente enfermedad de Alzheimer); además son útiles para la modulación de respuestas inmunitarias (especialmente aquellas producidas por vacunación). Especialmente, los compuestos de fórmula (I) son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias,

40 afecciones alérgicas, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades intermediadas por priones y trastornos intermediados por amiloides, (especialmente enfermedad de Alzheimer).

45 En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas de enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas

Enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas, incluyen, pero no están limitadas a, uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

50 1) Lesión pulmonar grave (ALI); síndrome disneico agudo del adulto (ARDS); enfermedad pulmonar o de las vías respiratorias, neumopatía pulmonar obstructiva crónica, (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con éstas, enfisema, así como exacerbación de la hiper reactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con drogas, en particular otra terapia de inhalación de drogas. Especialmente, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, y afecciones alérgicas que incluyen COPD, COAD y COLD.

2) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de la vía aérea y afecciones alérgicas que incluyen bronquitis de cualquier tipo u origen.

3) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas incluyen bronquiectasia, y neumoconiosis de cualquier tipo o génesis.

5 4) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) o asma extrínseco (alérgico), asma leve, asma moderado, asma grave, asma bronquítico, asma inducido por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducido por infección bacteriana.

10 5) En una realización adicional los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son particularmente apropiadas para la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades inflamatorias que incluyen una, varias o todas de los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

15 5a) En particular, enfermedades inflamatorias se refiere a trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos de las vías respiratorias relacionados con neutrófilos que incluyen hiper-neutrofilia debido a que afectan las vías respiratorias y/o los pulmones. Otros trastornos relacionados con neutrófilos incluyen periodontitis, glomerulonefritis, y fibrosis quística.

5b) Otras enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades de la piel, tales como psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiformis, escleroderma, angiitis hipersensitiva, urticaria, lupus eritematoso sistémico, y epidermólisis.

20 5c) Otras enfermedades inflamatorias también relacionadas con enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio. Enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio incluyen, pero no están limitadas a, enfermedades y afecciones que afectan el ojo tal como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis estacional, enfermedades que afectan la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedades inflamatorias en las cuales las reacciones autoinmunitarias están implicadas o tienen un componente autoinmunitario o etiológico, tal como lupus eritematoso sistémico, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Stevens–Johnson, psilosis idiopática, enfermedad autoinmunitaria inflamatoria del intestino, (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, neumonitis hipersensible crónica, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis estacional, fibrosis pulmonar intersticial, psoriasis artrítica y glomerulonefritis.

30 5d) Otras enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas las reacciones autoinmunitarias o que tienen un componente autoinmunitario o etiológico incluyen artritis reumatoidea, tiroiditis de Hashimoto y diabetes de tipo I o II.

35 Además, los componentes de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiadas para la prevención o tratamiento de infecciones retrovirales intermediadas por HIV.

Infecciones retrovirales intermediadas por VIH incluyen, pero no están limitadas a una, varias o todas las de los siguientes grupos de enfermedades y trastornos causados por VIH-1 y VIH-2 cepas tales como GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104, y HCM309.

40 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiadas para la prevención o tratamiento de trastornos cardiovasculares.

45 Trastornos cardiovasculares se refiere a uno o más estados de enfermedad del árbol cardiovascular (incluyendo el corazón) y enfermedades de los órganos dependientes. Estados de enfermedad del árbol cardiovascular y enfermedades de órganos dependientes incluyen, pero no están limitadas a, trastornos del músculo cardíaco (cardiomiopatía o miocarditis) tal como cardiomiopatía idiopática, cardiomiopatía metabólica que incluye cardiomiopatía diabética, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía inducida por droga, cardiomiopatía isquémica, y cardiomiopatía hipertensiva; trastornos ateromatosos de vasos sanguíneos mayores (enfermedad macrovascular) tal como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales, y las arterias popliteas, trastornos tóxicos, inducidos por drogas, y metabólicos (incluyendo hipertensivo y/o diabético) trastornos de los vasos sanguíneos pequeños (enfermedad microvascular) tal como las arteriolas retinales, las arteriolas glomerulares, la vasa nervorum, arteriolas cardíacas, y asociadas con el lecho capilar de los ojos, el riñón, el corazón, y los sistemas nerviosos central y periférico, y ruptura de la placa de lesiones ateromatosas de los vasos sanguíneos mayores tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias popliteas.

55 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son apropiadas para la prevención o tratamiento de neuroinflamación. Neuroinflamación se refiere a células de señalización de producción molecular, activación glial y respuestas y vías de la activación glial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias, activación de astrocitos o respuestas y vías de activación de astrocitos, activación de microglia o respuestas y vías de activación microglial, respuestas oxidativas relacionadas con estrés, tal como producción de óxido nítrico y acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, pérdida de sinaptofisina y Proteína Post Sináptica de Densidad-95 (PSD-95), componentes de cascada de complemento, pérdida o reducción de función sináptica, actividad de proteín quinasa (por ejemplo, muerte asociada con actividad de proteín quinasa), déficit del conocimiento, daño celular (por ejemplo, daño celular

neuronal), muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales), y/o deposición β amiloide de placas amiloides.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiadas para la prevención o tratamiento de trastornos neurológicos.

En particular, trastornos neurológicos incluyen, pero no están limitados a, epilepsia, accidente cerebro vascular, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple recidivante, esclerosis múltiple progresiva, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia senil, demencia con corpúsculos de Lewy, síndrome de Rhatt, trauma del cordón espinal, lesión cerebral traumática, neuralgia trigeminal, neuralgia glosofaríngea, parálisis de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular progresiva bulbar hereditaria, síndromes de ruptura o prolapso de disco vertebral, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndromes de destrucción de caja torácica, neuropatías periféricas, declinación cognitiva media, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y corea de Huntington

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son útiles para la prevención o tratamiento del dolor. Dolor incluye, pero no está limitado a, dolor neuropático ejemplificado mediante condiciones tales como neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, polineuropatía diabética dolorosa, dolor post-accidente cerebro vascular, dolor post-amputación, dolor mielopático o radiculopatía, dolor facial atípico y síndromes de tipo causal.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiados para la prevención o tratamiento de enfermedades intermediadas por priones. Enfermedades intermediadas por priones, también conocidas como encefalopatías espongiiformes transmisibles (TSEs), que incluyen pero no están limitados a, kuru, síndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), Insomnio Familiar Fatal (FFI) y Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son apropiadas para el tratamiento de trastornos intermediados por amiloides. Trastornos intermediados por amiloides se definen como enfermedades y trastornos, que son causados por asociación con proteínas amiloides o de tipo amiloide. Enfermedades y trastornos causados por asociación con proteínas amiloides o de tipo amiloide incluyen, pero no están limitadas a enfermedad de Alzheimer (AD), que incluye enfermedades o afecciones caracterizadas mediante la pérdida de la capacidad de la memoria cognitiva, tal como, por ejemplo, deterioro cognitivo moderado (MCI); demencia con corpúsculos de Lewy; síndrome de Down; hemorragia cerebral con amiloidosis. En otra realización, enfermedades y trastornos causados con proteínas amiloides o de tipo amiloide incluyen parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt Jakob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con HIV, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), miositis con inclusión de corpúsculos, (IBM), Diabetes Inicial del Adulto, y amiloidosis cardíaca senil

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son apropiadas para la modulación de respuestas inmunitarias.

La modulación de respuestas inmunitarias incluye, pero no está limitada a, procedimientos basados en la administración a un sujeto de una composición de por lo menos un antígeno y por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunos casos, la composición que contiene antígeno se administra primero, seguido de administración de una composición de por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otros casos, la composición que contiene antígeno se administra al final. Las diferentes composiciones pueden ser administradas simultáneamente, en forma consecutiva, o separadas en el tiempo. Esos procedimientos y composiciones se proveen para inmunización terapéutica y profiláctica (es decir, la provocación deliberada, incremento, intensificación o modulación de una respuesta inmunitaria innata y/o adaptativa). Ventajas particulares pueden incluir una o más de las siguientes:

1) Una respuesta inmunitaria acelerada después de la administración de por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el antígeno, en comparación con una administración única del antígeno;

2) Una sensibilidad mayor a pequeñas cantidades de antígeno (por ejemplo, toxina o patógeno) o antígenos que no inducen habitualmente respuestas inmunitarias resistentes; y

3) Terapias anti-tumorales más eficaces.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiadas para la prevención o tratamiento de fibrosis quística, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, tratamiento de curación de heridas, nefropatía diabética, reducción de inflamación en transplantes de tejidos, enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

Especialmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas de uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

1) Enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas tales como, lesión pulmonar grave (ALI); síndrome disneico agudo del adulto (ARDS); y asma de cualquier tipo u origen, incluyendo asma intrínseco (no-alérgico) asma extrínseco (alérgico), asma leve, asma moderado, asma grave, bronquitis asmática, asma inducido por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducido seguido de una infección bacteriana;

- 5 2) Enfermedades inflamatorias tales como trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos de las vías respiratorias relacionados con neutrófilos incluyendo hiper-neutrofilia que afecta las vías respiratorias y/o pulmones; periodontitis; glomerulonefritis, fibrosis quística, y enfermedades de la piel tal como psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiformis, escleroderma, angitis hipersensitiva, urticaria, lupus eritematoso sistémico, y epidermolisis;
- 10 3) Enfermedades que tienen un componente inflamatorio tal como enfermedades y afecciones que afectan los ojos tal como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis estacional, enfermedad inflamatoria en la cual están implicadas reacciones autoinmunitarias o las cuales tienen un componente autoinmunitario o etiológico; y enfermedad inflamatoria autoinmunitaria del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn);
- 15 4) Infecciones retrovirales intermediadas por VIH tal como enfermedades y trastornos causados por cepas de VIH-1 y VIH-2, tales como GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104, y HCM309;
- 5 5) Neuroinflamación que se refiere a la producción de moléculas de señalización celular, activación de la glía o respuestas y vías de activación glial, quimiocinas o citocinas proinflamatorias, activación de astrocitos o respuestas y vías de activación de astrocitos, activación de microglía o respuestas y vías de activación microglial, respuestas oxidativas relacionadas con estrés tal como deposición β amiloide de placas amiloides;
- 20 6) Trastornos neurológicos tales como accidente cerebro vascular, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Parkinson;
- 7) Enfermedades intermediadas por priones, también conocidas como encefalopatías espongiformes (TSEs), tales como kuru, Síndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), Insomnio Fatal Familiar (FFI) y Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD);
- 8) Trastornos intermediados por amiloides;
- 25 9) Fibrosis quística, tratamiento de curación de heridas y enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades antes mencionadas.

30 La presente invención se refiere también a sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones farmacéuticas y formulaciones de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40).

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención que contiene por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40) (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) así como el agente activo y opcionalmente portadores y/o diluyentes y/o coadyuvantes.

35 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

40 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de manera conocida a cualquier experto en la técnica (ver por ejemplo, Remington, *The Science y Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) mediante la descripción de compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica conjuntamente con técnicas portadores líquidos o sólidos terapéuticamente compatibles y, si se desea, coadyuvantes farmacéuticamente frecuentes.

45 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o desorden mencionado aquí que comprende la administración a un sujeto de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 40), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50 A menos que se usen temperaturas relativas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo extendido desde X menos 10% de X a X más 10% de X, y preferiblemente a un intervalo extendido desde X menos 5% de X a X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente memoria a un intervalo extendido desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y preferiblemente a un intervalo extendido desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C. Además, el término "temperatura ambiente" (rt) tal como se usa aquí se refiere a una temperatura de aproximadamente 25°C.

55 Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser manufacturados mediante los procedimientos dados aquí, mediante los procedimientos dados en los Ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptima pueden variar con los particulares reactivos y solventes que se usan, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización habituales.

60 Si no se indica en contra, los grupos genéricos A, E, Q, R¹, R² y R³ son tal como se definen en la fórmula (I). Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental. El grupo genérico R^u tal como se usa en las estructuras 4b, 4c y 7 siguientes representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃. El grupo genérico R^x tal como se usa en la estructura 4 y

6 siguiente representa alquilo C₁–C₂ o ambos R^x conjuntamente forman un puente etan–1,2–diilo. El grupo genérico R^y tal como se usa en la estructura 4 y 6 siguiente representa alquilo (C₁–C₃). El grupo genérico R^z tal como se usa en el esquema 4 siguiente representa alquilo (C₁–C₄). El grupo protector genérico carboxilo R tal como se usa en la estructura 3 o 5, en los esquemas siguientes y en los procedimientos generales de la parte experimental representa alquilo (C₁–C₄), preferiblemente metilo o etilo. El grupo genérico Si^{pe} tal como se usa en las estructuras 4c y 7 siguientes representa un grupo protector sililo apropiado tal como TMS, TIPS, TBDMS o TBDPS, preferiblemente TBDMS.

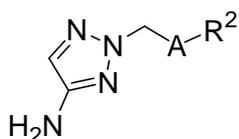
Las reacciones de alcoholes con cloruro de metansulfonilo pueden dar como resultado la formación del cloruro respectivo o del derivado mesilato respectivo, dependiendo de las condiciones de reacción usadas; es bien conocido en la técnica, que pequeños cambios en dichas condiciones de reacción pueden tener una influencia en el éxito de dichas reacciones; debe comprenderse que normalmente ambos reactivos, el cloruro y el mesilato, deben ser útiles como electófilos en reacciones discutidas a continuación.

En algunos casos los grupos genéricos A, E, Q, R¹, R² y R³ podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas siguientes y por lo tanto requerirán el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (ver por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley–Interscience, 1999). Para los propósitos de esta discusión, se asumirá que dichos grupos protectores son necesarios en el lugar.

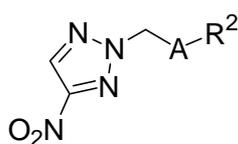
A. Síntesis de los productos finales

Las secciones A.a) a A.d) describen a continuación procedimientos generales para la preparación de compuestos de fórmula (I).

A.a) Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados a partir de aminas de estructura 1 mediante reacción con el cloroformiato apropiado R¹–E–COCl (E representa *–alquilo (C₁–C₄)–O–) a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o el cloruro de ácido carboxílico apropiado de fórmula R¹–E–COCl (E representa un radical oxazol o tiazol tal como se define en la fórmula (I) o –CH=CH–) a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente en un solvente apropiado tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N o DIPEA. Si no es comercialmente asequible, el cloroformiato apropiado puede ser preparado a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a partir del alcohol correspondiente mediante reacción con fosgeno en un solvente apropiado tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N. Si no es comercialmente asequible, el cloruro de ácido carboxílico apropiado puede ser preparado a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a partir del ácido carboxílico correspondiente mediante la reacción con un reactivo tal como cloruro de oxalilo en presencia de DMF en un solvente apropiado tal como tolueno. Alternativamente, las aminas de estructura 1 pueden ser acopladas con el ácido carboxílico correspondiente de fórmula R¹–E–COOH usando condiciones de convencionales de acoplamiento de amidas tales como EDC / HOBt / DMAP, TBTU, HBTU o PiBOP en presencia de una base tal como DIPEA o Et₃N a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente en un solvente apropiado tal como CH₂Cl₂. En caso de que E represente *–alquilo C₁–C₄–O–, las aminas de estructura 1 pueden ser acopladas con el correspondiente alcohol de fórmula R¹–E–H mediante activación de los compuestos de estructura 1, por ejemplo, con cloroformiato de 4–nitrofenilo en un solvente apropiado tal como AcCN en presencia de una base tal como Et₃N o DIPEA o, alternativamente, mediante formación in–situ del cloroformiato a partir de R¹–E–H (E representa *–alquilo C₁–C₄–O–) con, por ejemplo, fosgeno en un solvente apropiado tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N o DIPEA.



Estructura 1



Estructura 2

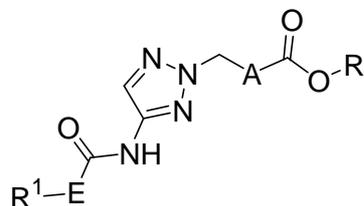
Los compuestos de estructura 1 pueden obtenerse a partir de compuestos de estructura 2 mediante reducción del grupo nitro o bien mediante la hidrogenación en presencia de un metal catalítico tal como Pd/C, Pt/C o PtO₂ a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente en un solvente apropiado tal como MeOH o EtOH, o mediante reducción con un metal tal como hierro en una mezcla de solvente tal como H₂O / EtOH en presencia de cloruro de amonio a una temperatura en el rango de desde temperatura ambiente a 95 °C.

A.b) Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) donde R² representa –CO–alquilo (C₁–C₃) pueden ser preparados mediante una secuencia que comprende:

- Reducción de un éster de estructura 3 al correspondiente alcohol bajo condiciones de reducción standard usando un reactivo tal como NaBH₄ en un solvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o alternativamente, un reactivo tal como DiBAL en un solvente tal como THF a una temperatura en el rango de desde aproximadamente –78 °C a temperatura ambiente;
- Oxidación del alcohol al correspondiente aldehído bajo condiciones oxidativas standard usando reactivos tal como MnO₂, clorocromato de piridinio o NMO / TPAP en un solvente tal como AcCN o CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente;
- Adición de un reactivo alquilo de Grignard a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente (preferiblemente aproximadamente –78 °C) en un solvente tal como THF, o, alternativamente, adición de un reactivo

trialquilamonio a una temperatura de aproximadamente 0 °C en un solvente tal como CH₂Cl₂ proporcionando el correspondiente alcohol secundario; y

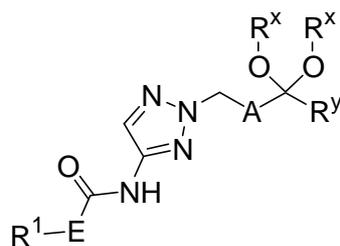
- 5
- Oxidación de un alcohol bajo condiciones oxidativas standard usando reactivos tales como TPAP / NMO o MnO₂ en un solvente tal como CH₂Cl₂ o AcCN a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente para proporcionar el compuesto de fórmula (I).



Estructura 3

A.c) Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados mediante desprotección de un cetal de estructura 4 usando condiciones standard tales como:

- 10
- usando un ácido tal como HCl acuoso diluido en un solvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente, o
 - usando un gel de sílice SCX en un solvente tal como MeOH; o
 - usando un gel de sílice unido a un ácido tal como ácido tósico en un solvente tal como MeOH; o
- 15
- usando un ácido tal como ácido fórmico en un solvente tal como agua a una temperatura en el rango de desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 50 °C.



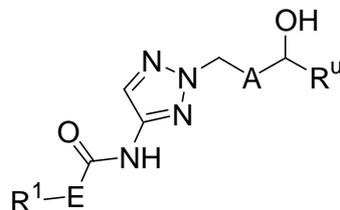
Estructura 4

A.d) Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) donde R² representa -CO-alquilo (C₁-C₃) puede ser preparado tanto mediante:

- 20
- Oxidación de un alcohol de estructura 4b (R^u representa alquilo (C₁-C₃)) bajo condiciones oxidativas standard usando reactivos tales como TPAP / NMO o MnO₂ en un solvente tal como CH₂Cl₂ o AcCN a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente;

o mediante:

- 25
- La secuencia de oxidación-adición-oxidación descrita en las últimas tres etapas bajo A.b) a partir de un alcohol de estructura 4b (R^u representa hidrógeno).



Estructura 4b

B. Síntesis de intermediarios:

- 30
- Los compuestos de 2 donde R² representa -CO-alquilo (C₁-C₃) pueden ser preparados a partir de compuestos de estructura 5 siguiendo el procedimiento tal como se describe en la sección A.b) o a partir de compuestos de estructura 6 siguiendo el procedimiento descrito en la sección A.c) anterior. Los compuestos de la estructura 2 donde R² representa -CF₂-alquilo C₁-C₃ puede ser preparado a partir de compuestos de estructura donde R² representa -CO-alquilo C₁-C₃ con un agente de fluoración tal como trifluoruro de (dietilamino) azufre o trifluoruro de (bis(2-metoxietilo)amino)azufre en un solvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 60 °C.

Los compuestos de estructura 2 donde A representa oxazol-2,4-diilo pueden ser preparados haciendo reaccionar éster 4-acetiloxazol-2-ilmetilico de ácido metansulfónico con 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un solvente tal como acetona o AcCN a una temperatura aproximadamente desde temperatura ambiente u 80 °C (con o sin adición de bromuro de tetrabutilamonio). Alternativamente, la reacción puede prepararse en presencia de una base tal como DIPEA en un solvente tal como DMF, acetona o una mezcla de ambos a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 50 °C.

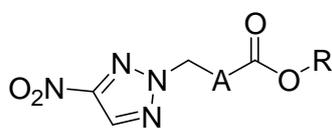
Los compuestos de estructura 2 donde A representa isoxazol-2,4-diilo puede ser preparado haciendo reaccionar 1-(5-clorometil-isoxazol-3-il)-etanona con 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un solvente tal como acetona o AcCN a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente u 80 °C (con o sin adición de bromuro de tetrabutilamonio). Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como DIPEA en un solvente tal como DMF, acetona o una mezcla de ambos a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 50 °C.

De una manera más general:

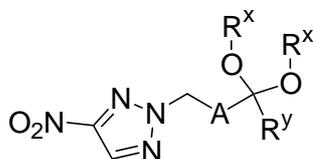
Los compuestos de estructura 2 pueden ser preparados haciendo reaccionar $Ms-O-CH_2-A-C(O)-alquilo$ (C_1-C_3) o $Cl-CH_2-A-C(O)-alquilo$ (C_1-C_3) (especialmente 1-(5-clorometil-isoxazol-3-il)-etanona o éster 4-acetiloxazol-2-ilmetilico de ácido metansulfónico con 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un solvente tal como acetona o AcCN a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 80 °C (con o sin adición de bromuro de tetrabutilamonio). Alternativamente, la reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base tal como DIPEA en un solvente tal como DMF, acetona o una mezcla de ambos a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 50 °C.

Los compuestos de estructura 2 donde R^2 representa $-SO_2-alquilo$ (C_1-C_3) puede ser preparado haciendo reacción 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. *Organic preparations y procedures* 2 (2), 117-119, 1970, P. N. Neuman *J. Heterocycl. Chem.* 8, 51-56, 1971) en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 (con o sin adición de bromuro de tetrabutilamonio) en un solvente tal como acetona o AcCN a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 80 °C con $Cl-CH_2-A-SO_2-alquilo$ (C_1-C_3) (especialmente 2-clorometil-5-metanesulfonyl-furano). Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como DIPEA en un solvente tal como DMF, acetona o una mezcla de ambos a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 50 °C.

Los compuestos de estructuras 3 y 4 pueden ser preparados análogamente con los procedimientos descritos en la sección A.a) a partir de compuestos de estructura 5 y 6 respectivamente.

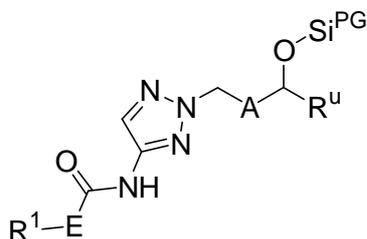


Estructura 5



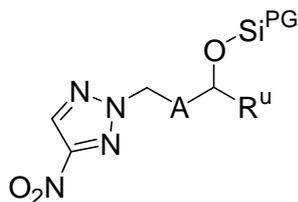
Estructura 6

Los compuestos de estructura 4b pueden ser preparados a partir de los compuestos respectivos de la estructura 3 mediante la primera etapa (R^u representa hidrógeno) o las tres primeras etapas (R^u representa alquilo C_1-C_3) de la secuencia descrita en A.b). Alternativamente, los compuestos de estructura 4b pueden ser preparados a partir de los compuestos respectivos de la estructura 4c mediante siliil desprotección usando TBAF en un solvente tal como THF.



Estructura 4c

Los compuestos de estructura 4c pueden ser preparados de manera análoga a los procedimientos descritos en la sección A.a) a partir de compuestos de la estructura 7



Estructura 7

5 Los compuestos de estructura 5 pueden prepararse haciendo reaccionar 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. *Organic preparations y procedures* 2 (2), 117-119, **1970**, P. N. Neuman *J. Heterocycl. Chem.* 8, 51-56, **1971**) con, por ejemplo, un éster de ácido 5-clorometil-furan-2-carboxílico comercialmente disponible (A representa furan-2,5-diilo) o éster de ácido 5-bromo-pentanoico comercialmente disponible (A representa propan-1,3-diilo) o éster de ácido 4-clorometil-tiazol-2-carboxílico (A representa tiazol-2,4-diilo). La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un solvente tal como acetona o AcCN a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 80 °C con adición de bromuro de tetrabutilamonio, donde es apropiado. Alternativamente, la reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base tal como DIPEA en un solvente tal como DMF, acetona o a una mezcla de ambos a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 50 °C.

15 Los compuestos de estructura 6 pueden ser preparados de manera análoga a los de estructura 5 usando En caso de que A representa furan-2,5-diilo, un derivado furano apropiado tal como 2-(5-clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano o, en caso de que A represente propan-1,3-diilo, un derivado 4-bromo-butil cetona protegido tal como 2-(4-bromo-butil)-2-metil-[1,3]ddioxolano o, en caso de que A represente tiofen-2,5-diilo, un derivado tiofeno apropiado protegido tal como 2-(5-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano o, en caso de que A represente fenil-1,3-diilo, un derivado fenilo protegido apropiado tal como éster 3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-bencílico de ácido metansulfónico, o en caso de que A represente piridin-2,6-diilo, un derivado piridina protegido apropiado tal como éster 6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetílico de ácido metansulfónico, en caso de que A representa piridin-2,4-diilo, un derivado piridina protegido tal como éster 4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetílico de ácido metansulfónico o éster 2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-4-ilmetílico de ácido metansulfónico o en caso de que A representa tiazol-2,4-diilo, un derivado tiazol protegido apropiado tal como éster 4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico o 4-clorometil-2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol o, en caso de que A representa tiofen-2,4-diilo, un derivado tiofeno protegido apropiado tal como 2-(4-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano o 2-(5-clorometil-tiofen-3-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano o, en caso de que A representa tiazol-2,5-diilo, un derivado tiazol protegido apropiado tal como éster 5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico o 5-clorometil-2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol o, en caso de que A representa oxazole-2,5-diilo, un derivado oxazol protegido apropiado tal como 2-clorometil-5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-oxazol, u otro reactivo apropiado de fórmula $Ms-O-CH_2-A-C(OR^x)_2$ -alquilo (C_1-C_3) o $Cl-CH_2-A-C(OR^x)_2$ -alquilo (C_1-C_3).

35 Los compuestos de estructura 6 pueden obtenerse también a partir de los compuestos de estructura 2 donde R^2 representa -CO-alquilo (C_1-C_3) usando un reactivo tal como etilen glicol en presencia de un reactivo tal como TsOH en un solvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 110 °C; o a partir de los compuestos de estructura 2 donde R^2 representa -CO-alquilo C_1-C_3 usando reactivos tales como $LiBF_4$ y ortoformiato de trimetilo en un solvente tal como etilen glicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C.

40 Alternativamente, los compuestos de estructura 6 pueden ser sintetizados a partir de compuestos de estructura 5 de manera análoga a la secuencia descrita en la sección A.b), seguido de protección de la función ceto usando un reactivo tal como etilen glicol en presencia de un reactivo tal como TsOH en un solvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 110 °C. Alternativamente, la formación cetal puede llevarse a cabo usando reactivos tales como $LiBF_4$ y ortoformiato de trimetilo en un solvente tal como etilen glicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C.

45 Los compuestos de estructura 7 puede ser preparados a partir de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol comercialmente disponibles (T. E. Eagles et al. *Organic preparations y procedures* 2 (2), 117-119, **1970**, P. N. Neuman *J. Heterocycl. Chem.* 8, 51-56, **1971**) de manera análoga a la estructura 5 usando, en caso de que A representa oxazol-2,5-diilo, un derivado oxazol tal como 2-[1-(*ter*-butildimetil-silaniloxi)-etil]-5-clorometil-oxazol o, en caso de que A representa oxazol-2,4-diilo, un derivado oxazol protegido apropiado tal como éster 2-(*tert*-butildimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetílico de ácido metansulfónico.

50 2-(5-Clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano puede ser preparado usando la siguiente secuencia: a) protección de 1-furan-2-il-etanona comercialmente disponible en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un solvente tal como etilen glicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; b) litación con un reactivo organolitio tal como *n*-butil litio en un solvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -78 °C y una subiguiente adición de DMF; c) reducción con un agente de reducción tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; y d) cloración del alcohol usando por ejemplo cloruro de metansulfonilo en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP en un solvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

60 1-(5-Clorometil-isoxazol-3-il)-etanona puede ser preparado usando la siguiente secuencia: a) protección de éster etílico de ácido 5-hidroximetil-isoxazole-3-carboxílico usando por ejemplo, cloruro de *ter*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como imidazol en un solvente tal como THF; b) reducción con agente de reducción tal

como DiBAL en un solvente tal como THF a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente; c) oxidación del alcohol bajo condiciones oxidativas convencionales usando reactivos tales como MnO_2 en un solvente tal como AcCN a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; d) adición de trimetilaluminio a una temperatura de aproximadamente 0 °C en un solvente tal como CH_2Cl_2 ; e) oxidación del alcohol bajo condiciones oxidativas convencionales usando reactivos tales como MnO_2 en un solvente tal como AcCN a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; f) deprotección del grupo protector sililo en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF_4 en un solvente tal como etilen glicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; g) cloración de un alcohol usando por ejemplo cloruro de metansulfonilo en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP en un solvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

2-(5-Clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano puede ser preparado usando la siguiente secuencia: a) litiación de 2-metil-2-tiofen-2-il-[1,3]ddioxolano comercialmente asequible con un reactivo organolitio tal como *n*-butil litio en presencia de *N,N,N,N*-tetrametil-etilendiamina en un solvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -78 °C y una subsiguiente adición de DMF; b) reducción con un agente reductor NaBH_4 en un solvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; c) cloración del alcohol usando por ejemplo cloruro de metansulfonilo en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP en un solvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

Ester 6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetílico de ácido metansulfónico puede ser preparado mediante la siguiente secuencia: a) reacción de 2,6-dibromopiridina comercialmente asequible con un reactivo organolitio tal como *n*-butil litio en un solvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y subsiguiente acetilación con *N,N*-dimetilacetamida a una temperatura en el rango de desde -78 °C a temperatura ambiente; b) formación cetal en presencia de trimetilformiato y un catalizador tal como LiBF_4 en un solvente tal como etilen glicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; c) litiación con un reactivo organolitio tal como *n*-butil litio en un solvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y subsiguiente formilación con DMF; d) reducción con un agente reductor tal como NaBH_4 en un solvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; e) mesilación usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo en un solvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

Ester 2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-4-ilmetílico de ácido metansulfonilo puede ser preparado mediante la siguiente secuencia: a) reacción de 2,4-dibromopiridina comercialmente asequible con un reactivo organolitio tal como *n*-butil litio en un solvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y subsiguiente acetilación con *N,N*-dimetil-formamida a una temperatura en el rango de -78 °C a temperatura ambiente; b) reducción con un agente reductor tal como NaBH_4 en un solvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; c) protección del alcohol usando cloruro de *ter*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como imidazol en un solvente tal como diclorometano; d) reacción del alcohol protegido con un reactivo organolitio tal como *n*-butil litio en un solvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y subsiguiente acetilación con *N,N*-dimetiloacetamida a una temperatura en el rango de desde -78 °C a temperatura ambiente; e) formación cetal en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF_4 en un solvente tal como etilen glicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; f) desprotección del grupo protector sililo bajo condiciones convencionales tal como TBAF en un solvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 0 °C; g) mesilación usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo en un solvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

2-(4-Bromo-butyl)-2-metil-[1,3]ddioxolano puede prepararse haciendo reaccionar 1-metilciclopentanol comercialmente asequible con bromuro en presencia de una base tal como K_2CO_3 en un solvente tal como cloroformo a una temperatura de aproximadamente 0 °C seguido de protección con etilen glicol en presencia de un catalizador tal como TsOH.

Ester 3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-bencílico de ácido metansulfónico puede prepararse tal como se describió para éster 6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetílico de ácido metansulfónico pero a partir de 1,3-dibromobenceno comercialmente disponible.

Ester 4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetílico de ácido metansulfónico puede prepararse tal como se describió para éster 6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetílico de ácido metansulfónico pero a partir de 2,4-dibromopiridina comercialmente disponible.

Ester 2-acetilpiridin-4-ilmetílico de ácido metansulfónico puede prepararse mediante la siguiente secuencia: a) reacción de 2,4-dibromopiridina comercialmente asequible con un reactivo organolitio tal como *n*-butil litio en un solvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y subsiguiente formilación con *N,N*-dimetilformamida; b) reducción con un agente reductor tal como NaBH_4 en un solvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; c) protección en presencia de un agente protector sililo tal como cloruro de *ter*-butildimetilsililo en un solvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como imidazol; d) litiación con un reactivo organolitio tal como *n*-butil litio en un solvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y subsiguiente acetilación con *N,N*-dimetilacetamida; e) desprotección del derivado sililo usando un agente de fluoración tal como TBAF en un solvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; y f) mesilación usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo en un solvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

Ester 4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico puede ser preparado tal como se describió para éster 2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-4-ilmetílico de ácido metansulfónico pero a partir de 2,4-dibromo-tiazol comercialmente asequible.

2-(4-Clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano puede ser preparado tal como se describió para 2-(5-clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano pero a partir de 1-(4-bromo-2-tienil)-etan-1-ona comercialmente asequible.

5 Ester etílico de ácido 4-Clorometil-tiazol-2-carboxílico puede ser preparado siguiente la siguiente secuencia: a) reacción de éster etílico de ácido oxalámico comercialmente asequible con un reactivo de Lawesson en un solvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 80 °C; y b) ciclización con 1,3-dicloroacetona en un solvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 110 °C.

10 4-Clorometil-2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol puede ser preparado a partir de éster etílico de ácido 4-clorometil-tiazol-2-carboxílico mediante la secuencia descrita en A.b) seguido de formación cetal en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF₄ en un solvente tal como etilen glicol a una temperatura de aproximadamente 90 °C.

15 2-Clorometil-5-metanesulfonyl-furano puede prepararse mediante la siguiente secuencia: a) reacción de éster etílico de ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico con metantioato de sodio en un solvente tal como DMSO a una temperatura de aproximadamente 100 °C; b) oxidación con un agente oxidante tal como *m*-CPBA en un solvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; c) reducción con un agente reductor tal como DiBAL en un solvente tal como THF a una temperatura por debajo de temperatura ambiente; y d) cloración usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonyl en un solvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

20 Ester 5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico puede prepararse mediante la siguiente secuencia: a) reacción de 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído comercialmente asequible con trimetilaluminio en un solvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0 °C; b) oxidación con un agente oxidante tal como MnO₂ en un solvente tal como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; c) formación cetal en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF₄ en un solvente tal como etilen glicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; d) litación con un reactivo organo litio tal como *n*-butil litio en un solvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y subsiguiente formilación con *N,N*-dimetilformamida; e) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un solvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; f) mesilación usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonyl en un solvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

30 5-Clorometil-2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol puede prepararse mediante la siguiente secuencia: a) reducción de 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído comercialmente asequible con un agente reductor tal como NaBH₄ en un solvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; b) protección del alcohol usando cloruro de *ter*-butildimetilsililo en un solvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como imidazol; c) litación con un reactivo organo litio tal como *n*-butil litio en un solvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y subsiguiente acetilación con *N,N*-dimetilacetamida; d) formación cetal en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF₄ en un solvente tal como etilen glicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; e) desprotección del derivado silil éter derivado usando un agente de fluoración tal como TBAF en un solvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; y f) cloración usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonyl en un solvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

2-(5-Clorometil-tiofen-3-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano puede prepararse tal como se describió para 5-clorometil-2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol pero a partir de 4-bromo-tiofen-2-carbaldehído comercialmente asequible.

45 Ester 4-acetiloxazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico puede prepararse mediante la siguiente secuencia: a) formación de oxazol con reacción de 3-fenil-acrilamida comercialmente asequible con éster etílico de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico en presencia de una base tal como NaHCO₃ en un solvente tal como THF a una temperatura alrededor de 60 °C; b) descomposición oxidativa usando por ejemplo NaIO₄ soportado sobre gel de sílice y un complejo metálico tal como hidrato RuCl₃ en un solvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; c) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un solvente tal como EtOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; d) protección del alcohol usando cloruro de *ter*-butildimetilsililo en un solvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como imidazol; e) reducción del aldehído con un agente reductor tal como DiBAL en un solvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente -78 °C; f) reacción con trimetilaluminio en un solvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0 °C; g) oxidación con un agente de oxidación tal como MnO₂ en un solvente tal como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; h) desprotección del derivado silil éter usando un agente de fluoración tal como TBAF en un solvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; y i) mesilación usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonyl en un solvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

60 Ester 2-(*ter*-butildimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetílico de ácido metansulfónico puede prepararse mediante la siguiente secuencia: a) formación de oxazol con reacción de 3-fenil-acrilamida comercialmente asequible con éster etílico de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico en presencia de una base tal como NaHCO₃ en un solvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente 60 °C; b) descomposición oxidativa usando por ejemplo NaIO₄ soportado sobre gel de sílice y un complejo metálico tal como hidrato de RuCl₃ en un solvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; c) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un solvente tal como EtOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; d) protección del alcohol usando cloruro de *ter*-butildimetilsililo en un solvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como imidazol; e) reducción del alcohol con un agente reductor tal como DiBAL en un solvente tal como THF a una temperatura de

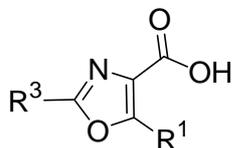
aproximadamente 0 °C; f) mesilación usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo en un solvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

2-[1-(*tert*-Butildimetil-silanilo)-etil]-5-clorometil-oxazol puede ser preparado usando la siguiente secuencia: a) reacción de oxazol comercialmente asequible con un reactivo de organo magnesio tal como cloruro de isopropil magnesio en un solvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -15 °C y subsiguiente acetilación con *N*-metoxi-*N*-metilacetamida a una temperatura en el rango de desde -15 °C a rt; b) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un solvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; c) protección del alcohol usando cloruro de *ter*-butildimetilosilil en presencia de una base tal como imidazol en un solvente tal como THF; d) reacción del alcohol protegido con un reactivo organolitio tal como *t*-butil litio en un solvente tal como THF a una temperatura en el rango de desde -78 °C a -40 °C y subsiguiente formulación con *N,N*-dimetil-formamida a una temperatura en el rango de desde -78 °C a rt; e) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un solvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; g) cloración usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo en un solvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

2-Clorometil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol puede prepararse usando la siguiente secuencia: a) litación de oxazol comercialmente asequible con un reactivo organolitio tal como *n*-butil litio en un solvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -78 °C y subsiguiente adición de DMF; b) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un solvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; c) protección del alcohol usando cloruro de *ter*-butildimetilosilil en presencia de una base tal como imidazol en un solvente tal como THF; d) litación con un reactivo de organolitio con un reactivo tal como *t*-butil litio en un solvente tal como THF a una temperatura en el rango de desde -78 °C a -40 °C y subsiguiente formulación con DMF a una temperatura en el rango de desde -78 °C a rt; e) reacción con trimetilaluminio en un solvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0 °C; f) oxidación con un agente de oxidación tal como MnO₂ en un solvente tal como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; g) formación cetal y desprotección del grupo protector sililo en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF₄ en un solvente tal como etilen glicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; h) cloración de alcohol usando por ejemplo Ms-Cl en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP en un solvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

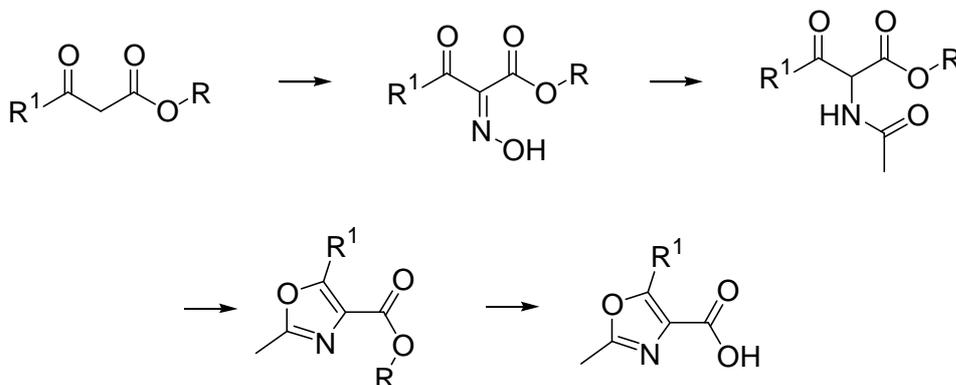
Cloroformatos y cloruros ácidos de fórmula R¹-E-COCl o ácidos carboxílicos de fórmula R¹-E-COOH son comercialmente asequibles o sintetizados de acuerdo con procedimientos bien conocidos, por ejemplo, a partir de ácidos benzoicos comercialmente asequibles, benzaldehídos, alcoholes bencílicos o sus análogos heterocíclicos.

Acidos de fórmula R¹-E-COOH, que son también los compuestos de estructura 8 son bien conocidos en la técnica o están preparados de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.



35 Estructura 8

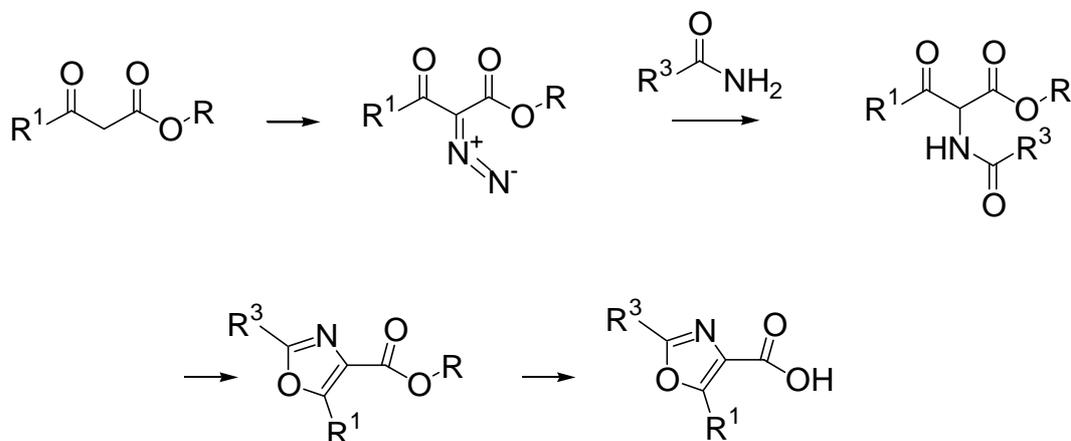
Los compuestos de estructura 8 donde R³ representa Me pueden prepararse tal como se describió en el Esquema 1 haciendo reaccionar derivados de éster de ácido 3-oxo-propiónico con una solución acuosa de nitrito de sodio en presencia de un ácido tal como ácido acético glacial. La subsiguiente transformación de la oxima con anhídrido acético en presencia de un ácido tal como ácido acético glacial y cantidades catalíticas de cloruros metálicos tal como cloruro de mercurio y polvo de zinc seguido de ciclización bajo condiciones de deshidratación tal como cloruro de tionilo en cloroformo seguido de saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica tal como tratamiento con una base tal como NaOH en un solvente o una mezcla de solvente tal como etanol/agua o THF proporcionó el derivado ácido deseado. Los respectivos derivados éster de ácido 3-oxo-propiónico son comercialmente asequibles o bien conocidos en la técnica.



45

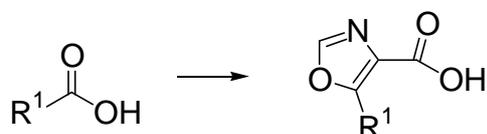
Esquema 1: Síntesis de Oxazol (1).

- 5 Alternativamente, los compuestos de estructura 8 pueden prepararse tal como se describió en el Esquema 2 mediante reacción de derivados éster de ácido 3-oxo-propiónico con una solución de 4-acetamido-bencensulfonil azida y una base tal como Et₃N. El subsiguiente tratamiento con un derivado carboxamida y un catalizador tal como dihidrato de tetrakis(acetato)dirhodio (II) seguido de ciclización usando trifenilfosfina y yodo en presencia de una base tal como Et₃N proporcionó el derivado ácido deseado. Los respectivos derivados éster de ácido 3-oxo-propiónico son comercialmente asequibles o bien conocidos en la técnica.



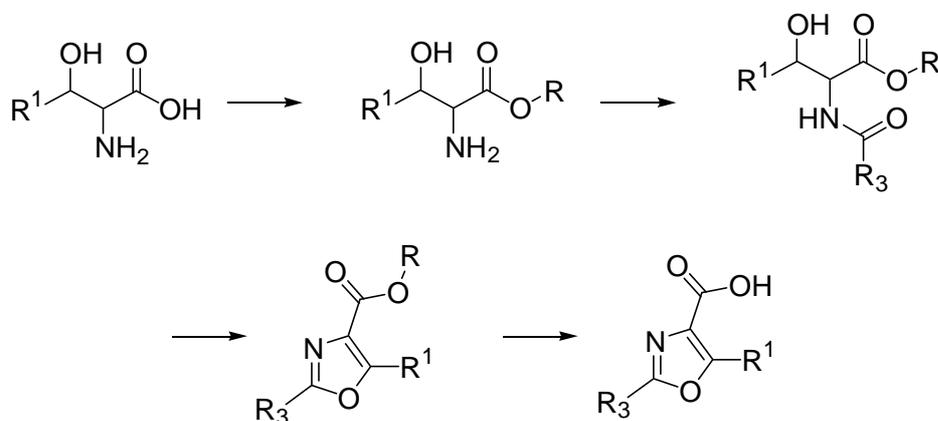
Esquema 2: Síntesis de Oxazol (2).

- 10 Alternativamente, los compuestos de estructura 8 donde R³ representa hidrógeno pueden prepararse tal como se describe en el Esquema 2b haciendo reaccionar una solución de un derivado ácido de fórmula R¹COOH con isocianoacetato de metilo en presencia de una base tal como sesquihidrato de carbonato de potasio o DIPEA y DPPA en un solvente tal como DMF. La saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica tal como tratamiento con una base tal como NaOH en un solvente o una mezcla de solvente tal como etanol/agua o THF proporcionó el derivado ácido respectivo. Los ácidos respectivos R¹COOH son comercialmente disponibles o bien conocidos en la técnica.
- 15



Esquema 2b: Síntesis de Oxazol (3).

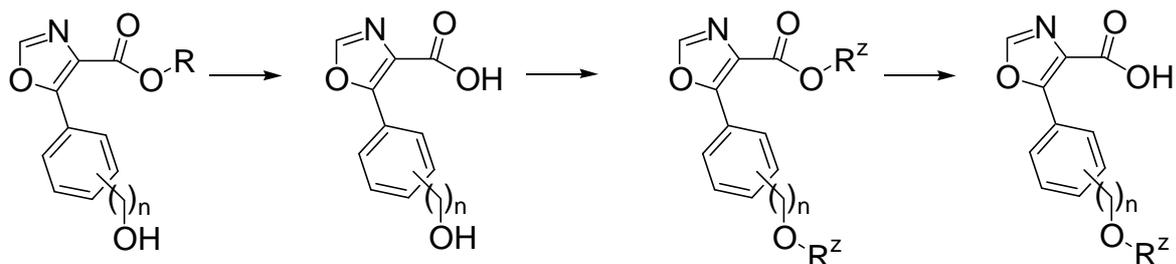
- 20 Alternativamente, los compuestos de estructura 8 pueden prepararse tal como se describió en el Esquema 3 mediante esterificación de un derivado 3-fenil serina usando un reactivo tal como cloruro de tionilo en un solvente tal como MeOH, a una temperatura de aproximadamente 0 °C seguido de acoplamiento con un derivado de ácido carboxílico R³-COOH usando condiciones convencionales tales como HOBt, DCC, N-metilmorfolina en un solvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente 0 °C. La oxidación del alcohol con un reactivo oxidativo tal como periodinano de Dess-Martin en un solvente tal como CH₂Cl₂ seguido de ciclización usando trifenilfosfina y yodo en presencia de una base tal como Et₃N proporcionó el respectivo derivado oxazol. Los derivados ácidos
- 25



Esquema 3: Síntesis de Oxazol (4).

Los compuestos de estructura 8 donde R¹ es un grupo arilo, dicho grupo está sustituido por alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₂ pueden obtenerse, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 4 mediante una secuencia que comprende:

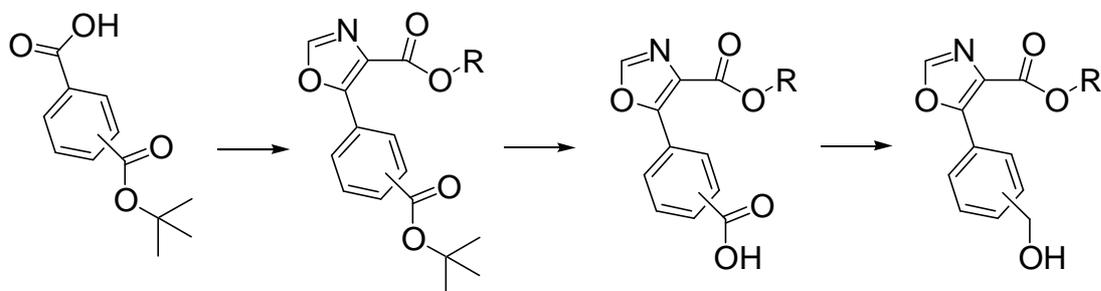
- 5
- Saponificación del derivado 5-fenil-oxazol hidroxi-alquilo C₁-C₂-sustituido (preparado de acuerdo con los Esquemas 5 o 6) usando procedimientos conocidos en la técnica tal como tratamiento con una base tal como LiOH ac. en un solvente tal como THF;
 - Alquilación del correspondiente alcohol con un halogenuro de alquilo tal como yoduro de alquilo en presencia de una base tal como NaH en un solvente tal como DMF;
 - Saponificación del éster resultante usando un procedimiento conocido en la técnica tal como tratamiento con una base tal como NaOH en un solvente o una mezcla de solvente tal como etanol/agua o THF.



Esquema 4: Síntesis de derivados 5-fenil-oxazol alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-sustituido (R^Z representa alquilo (C₁-C₄) y n representa 1 o 2).

Pueden obtenerse derivados 5-fenil-oxazol Hidroxi-alquilo (C₁-C₂)-sustituido de acuerdo con el Esquema 5 mediante una secuencia que comprende:

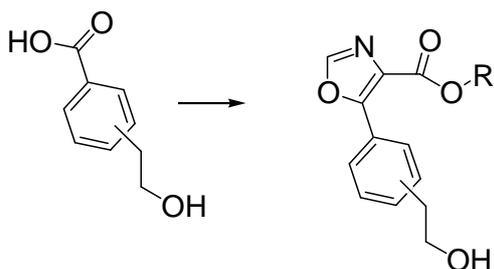
- 15
- Formación de oxazol por reacción de un derivado mono-éster de ácido fenil-dicarboxílico con isocianoacetato de metilo de manera análoga al procedimiento descrito en el Esquema 2b;
 - Saponificación selectiva del grupo éster ligado a fenilo usando cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, mediante disociación de ácido catalizado de un éster de ter-butilo con, por ejemplo, TFA);
 - Reducción del ácido resultante al respectivo alcohol primario con un agente reductor tal como borano;
- 20



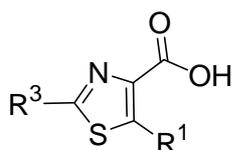
Esquema 5: Síntesis de derivados 5-fenil oxazol hidroxi-alquilo C₁-C₂-sustituidos.

Alternativamente, pueden obtenerse derivados 5-fenil oxazol hidroxi-alquilo C₁-C₂-sustituidos, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 6 mediante una secuencia que comprende:

- 25
- Formación de oxazol haciendo reaccionar un derivado ácido benzoico hidroxi-alquilo C₁-C₂ sustituido con isocianoacetato de metilo de manera análoga al procedimiento descrito en el Esquema 2b;

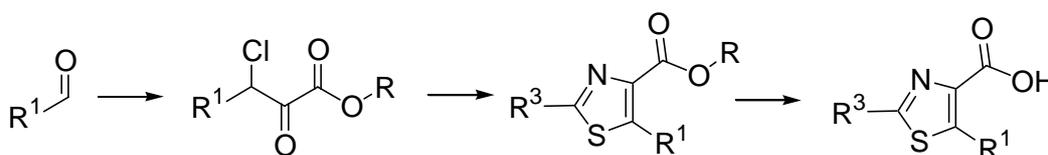


Esquema 6: Síntesis de derivados 5-fenil oxazol hidroxi-alquilo C₁-C₂-sustituidos (2).

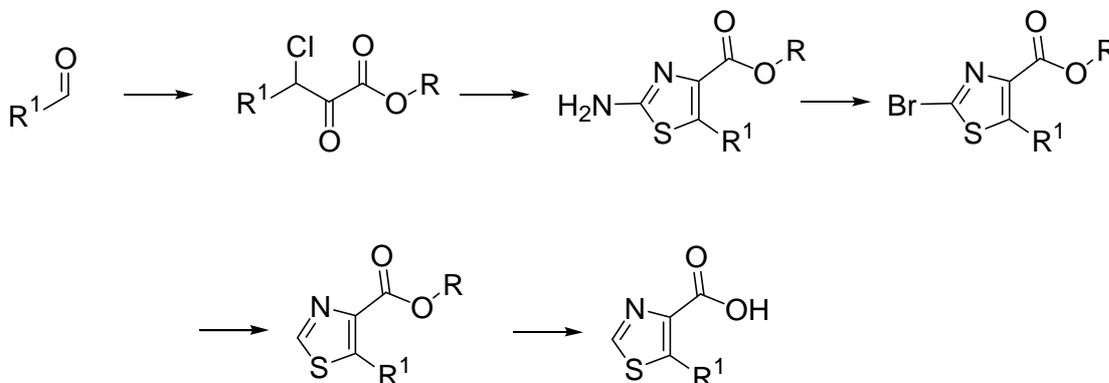


Estructura 9

Los compuestos de estructura 9 puede prepararse mediante una primera reacción de dicloroacetato de metilo con un derivado benzaldehído R^1 -CHO comercialmente asequible en presencia de una base tal como KO t -Bu en un solvente tal como THF. Los compuestos deseados de estructura 9 donde R^3 representa alquilo C_1 - C_4 o ciclopropilo se obtienen tal como se describió en el Esquema 7 mediante subiguiente transformación (ciclización) con las tioamidas respectivas en un solvente tal como MeCN seguido de saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica tal como tratamiento con una base tal como NaOH en un solvente tal como MeOH. Los benzaldehídos respectivos R^1 -CHO son comercialmente asequibles o bien conocidos en la técnica. Las tioamidas son comercialmente asequibles o, alternativamente, pueden ser sintetizadas a partir de carboxamidas comercialmente asequibles con un reactivo de Lawesson.

Esquema 7: Síntesis de tiazol (1), donde R^3 representa alquilo C_1 - C_4 o ciclopropilo.

Alternativamente, los compuestos deseados de estructura 9 donde R^3 representa hidrógeno se obtienen tal como se describió en el Esquema 8 por reacción de dicloroacetato de metilo con derivados benzaldehído comercialmente asequibles R^1 -CHO en presencia de una base tal como KO t -Bu en un solvente tal como THF. Una transformación subiguiente con tiourea comercialmente asequible seguido de tratamiento con una base tal como bicarbonato de sodio proporcionó el derivado amino-tiazol. La transformación de Sandmeyer usando un derivado Cu(II) tal como CuBr $_2$ seguido de hidrogenación en presencia de un metal catalítico tal como Pd/C, Pt/C o PtO $_2$ proporcionó el éster deseado. La saponificación de la función éster puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos en la técnica tal como tratamiento con una base tal como NaOH en un solvente tal como MeOH.



Esquema 8: Síntesis de Tiazol (2).

Siempre que los compuestos de fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, mediante formación y separación de sales diaestereoméricas o mediante HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μ m), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μ m), o a Daicel ChiralPak IA (10 μ m) o una columna AD-H (5 μ m). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH), en presencia o ausencia de una amina tal como Et $_3$ N o dietilamina) y eluyente B (hexano), a un régimen de flujo de 0.8 a 150 ml/min.

Parte Experimental

Abreviaturas (tal como se usan aquí en la descripción y en la descripción anterior)

Ac	acetilo
AcCl	cloruro de acetilo
AcCN	acetonitrilo

	AcOH	ácido acético
	aq.	acuoso
	atm	atmósfera
	Boc	<i>ter</i> -butoxicarbonilo
5	BSA	albúmina de suero bovino
	Bu	butilo
	BuLi	<i>n</i> -butilitio
	ca.	aproximadamente
	cat.	catalítico
10	DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DiBAL	hidruro de di- <i>iso</i> -butilaluminio
	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
15	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DPPA	difenil fosforil azida
	EA	acetato de etilo
	EIA	enzima de inmunoensayo
	EDC	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etil-carbodiimida
20	ELSD	detección evaporativa por dispersión de luz
	eq.	equivalente(s)
	ES+	electro-rocío, ionización positiva
	Et	etilo
	ether	éter de dietilo
25	Et ₃ N	trietilamina
	EtOH	etanol
	FC	cromatografía en columna evaporativa sobre gel de sílice
	h	horas(s)
	HBTU	hexa fluorofosfato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
30	hept	heptano
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LC-MS	cromatografía líquida – espectrometría de masa
	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
35	Me	metilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	MS	espectrometría de masa

	Ms	metansulfonilo
	NMO	<i>N</i> -metil-morfolin- <i>N</i> -óxido
	NMR	resonancia magnética nuclear
	OAc	acetato
5	org.	orgánico
	<i>p</i>	<i>para</i>
	<i>p</i> -TsOH	ácido <i>para</i> -toluen sulfónico
	PG	grupo protector
	PiBOP	hexafluor-fosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio
10	Sal de Rochelle	tartrato de sodio potasio
	rf	factor de retención
	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	SCX	intercambiador de catión fuerte
15	sol.	solución
	TBA	tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBDMS	<i>ter</i> -butildimetil-sililo
	TBDPS	<i>ter</i> -butildifenil-sililo
20	TBTU	tetrafluorborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	<i>t</i> Bu	<i>ter</i> -butilo, butilo terciario
	TFA	ácido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano
	TIPS	tri-isopropil-sililo
25	TLC	cromatografía de capa delgada
	TMS	trimetil-sililo
	TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
	<i>t</i> _R	tiempo de retención
	TsOH	monohidrato de ácido <i>p</i> -toluen sulfónico
30	UV	ultra violeta
	Vis	visible

I. Química

General. Todas las temperaturas se establecen en grados Celsius (°C). A menos que se indique lo contrario, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente.

35 Como técnica SCX se usó SiliaBond[®] SCX de Silicycle.

Se lleva a cabo cromatografía de capa delgada analítica (TLC) con placas de 0,2 mm: Merck, gel de Sílice gel 60 F₂₅₄. Se llevó a cabo cromatografía de capa delgada preparativa (TLC) con placas de 0,2 o 0,5 mm: Merck, gel de Sílice gel 60 F₂₅₄. La detección se llevó a cabo con UV o con una solución de KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g), NaOH 5% (3 ml) y H₂O (300 ml) con subsiguiente calentamiento.

40 La cromatografía en columna evaporativa (FC) y filtración se llevaron a cabo usando gel de sílice *60 Merck* (0,063–0,200mm) o gel de sílice *Macherey-Nagel* (0,063–0,200mm); elución con EA, hept, CH₂Cl₂, CHCl₃, MeOH o mezclas de los mismos.

Se llevó a cabo MPLC usando columnas isolute® SPE Flash SI II de tecnología sorbente internacional, elución con EA, hept, CH₂Cl₂, MeOH o mezclas de los mismos.

5 Condiciones LC-MS 01 (si no se indica lo contrario): Analítica: Thermo Finnigan MSQ Surveyor MS con Bomba Binaria Agilent 1100 y DAD. Columna: Zorbax SB-AQ 5µm, 4.6x50 mm ID de Agilent Technologies. Eluyentes: A: H₂O + 0,04% de TFA; B: AcCN; Gradiente: 5% B → 95% B durante 1 min. Flujo 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis + MS, t_R indicado en min.

10 Condiciones LC-MS-conditions 02 (si no se indica lo contrario): Analítico: Thermo Finnigan MSQ Plus MS con Bomba Binaria Agilent 1100 y DAD. Columna: Zorbax SB-AQ 5µm, 4.6x50 mm ID de Agilent Technologies. Eluyentes: A: H₂O + 0,04% TFA; B: AcCN; Gradiente: 5% B → 95% B durante 1 min. Flujo: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD + MS, t_R indicado en min.

Condiciones LC-MS 05 (si no se indica lo contrario): Analítico: Bomba Binaria Dionex GHP 3200, MS: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Xbridge C18 5µM, 4.6x50 mm ID de Waters, termostateado en el compartimento Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + 0,04% TFA; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 1,0 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, t_R indicado en min.

15 Condiciones LC-MS 05b (si no se indica lo contrario): Analítico: Bomba Binaria Dionex GHP 3200, MS: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Zorbax Extend C18 1.8µM, 4.6x20 mm de Agilent Technologies, termostateado en el compartimento Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + 0,04% TFA; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 1,0 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, t_R indicado en min.

20 HPLC preparativa: X-Bridge C18 5µm, 50x19 mm ID de Waters. Eluyentes: A: H₂O + 0,5% NH₄OH; B: AcCN; Gradiente: 10% B → 90% B durante 5 min. Flujo: 40,0 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD.

25 HPLC quiral, analítico: a) Columna Regis Whelk, 4,6 x 250 mm, 10 µm. Eluyente A: EtOH + 0,05% Et₃N. Eluyente B: hexano. Flujo: 1 ml/min. b) ChiralPak AD, 4,6 x 250 mm, 5 µm. Eluyente A: EtOH + 0,05% Et₃N. Eluyente B: flujo de hexano. Flujo: 1 ml/min. c) ChiralCel OD, 4,6 x 250 mm, 10 µm. Eluyente A: EtOH + 0,1% Et₃N. Eluyente B: hexano. Flujo: 0.8 ml/min.

HPLC quiral, preparativa: a) columna Regis Whelk 01, 50 x 250 mm. Flujo: 100 ml/min. b) ChiralPak AD, 20 x 250 mm. Flujo: 1 ml/min. c) ChiralCel OD, 20 µm, 50 mm x 250 mm. Flujo: 100 ml/min.

30 RMN: *Bruker Avance 400* (400 MHz); *Varian Mercury 300* (300 MHz); se dan cambios químicos en ppm en relación al solvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, p = pentuplete, hex = hexteto, hept = hepteto, m = multiplete, br = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan el alcance de la misma.

Procedimientos Generales

Procedimiento General A: Acoplamiento de Amida:

35 En un frasco de vidrio, bajo atmósfera inerte (N₂), a un ácido (1,5 eq.) pesado en un frasco de vidrio, se agregó una solución de aminotriazol (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (0,1M). Una solución de HOBt (2,0 eq.), DMAP (0,25 eq.), y se agregó DIPEA (2,0 eq.) en CH₂Cl₂ (10 ml por mmol de HOBt), seguido de EDC (1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una jeringa que contenía tierra de diatomeas (Isolute® HM-N de Separtis) tratado con HCl 1M (1,0 ml por g de Isolute®). El producto se eluyó con CH₂Cl₂ (3 × 1 ml) y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento General B: Desprotección del Dioxolano (1):

45 En un frasco de vidrio, bajo atmósfera inerte (N₂), se trató una solución 0,07M de dioxolano (1,0 eq.) en THF con HCl 1N (2,7 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la terminación. Se agregó agua y el producto se extrajo dos veces con EA. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento General C: Desprotección de Dioxolano (2):

50 A un frasco de vidrio que contenía una solución 0,05M de dioxolano en MeOH se agregó gel de sílice SCX (70 mg por 0,05 mmol de dioxolano) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento General D: Formación de Carbamato (1):

Etapa 1:

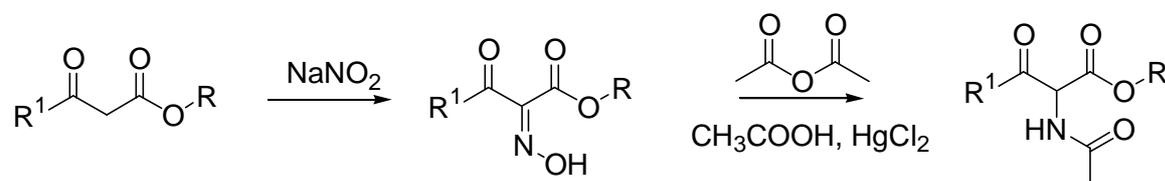
55 En un frasco de vidrio, bajo atmósfera inerte (N₂), una solución 0,065M de alcohol (1,3 eq.) en CH₂Cl₂ se trató con fosgeno (1.3 eq., 20% solución en tolueno). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió luego en una jeringa que contenía tierra de diatomeas (Isolute® HM-N de Separtis) tratada con NaOH 1M (1,25 ml por g de Isolute®). El producto se eluyó con CH₂Cl₂ (3 × 1 ml) y los solventes se removieron bajo presión reducida.

Etapa 2:

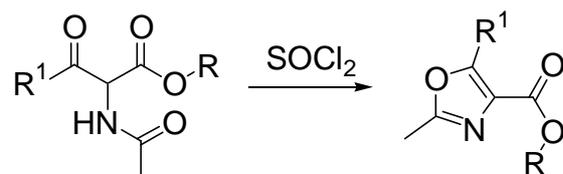
El cloroformiato se trató con una solución del derivado aminotriazol apropiado (1,0 eq.) y DIPEA (2,0 eq.) en CH₂Cl₂ (20 ml por mmol de derivado aminotriazol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una jeringa que contenía tierra de diatomeas (Isolute[®] HM-N de Separtis) tratada con HCl 1M (1,0 ml per g de Isolute[®]). El producto se eluyó con CH₂Cl₂ (3 × 1 ml) y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento General E: Hidrólisis éster:

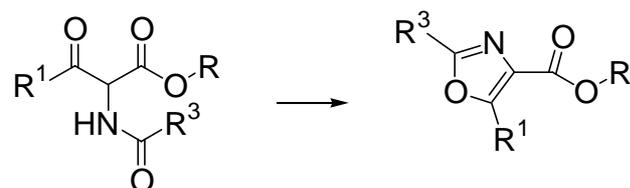
Una solución 0,5M del respectivo éster de ácido carboxílico (1,0 eq.) en una mezcla en una mezcla 3:1 de THF y el correspondiente alcohol alquílico, por ejemplo, MeOH o EtOH, se trató con NaOH ac. 1M (2,0 eq.). Después de agitar durante 3 h, se formó una suspensión blanca y los volátiles orgánicos se removieron bajo presión reducida. La mezcla remanente se diluyó con agua (la mitad de la cantidad de la mezcla 3:1 de THF y MeOH), se enfrió con un baño de hielo y se acidificó (pH = 3–4) mediante adición de HCl acuoso 1M. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con agua para proporcionar el derivado de ácido carboxílico deseado después de secado.

Procedimiento General F: Síntesis de derivados éster de ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución 2,5M del respectivo derivado éster de ácido 3-oxo-propiónico (1,0 eq.) en ácido acético glacial se enfrió a 10 °C y a esta temperatura se agregó una solución 8,2M de NaNO₂ (1.16 eq.) en agua. Después de completa la adición (15 min), la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución se vertió luego en agua (5,3 volumen del ácido acético glacial) y después de unos pocos minutos los cristales comenzaron a aparecer. La suspensión se enfrió con un baño de hielo y los cristales se recogieron por filtración. La torta se lavó varias veces con agua fría y el agua se removió por destilación azeotrópica con tolueno bajo presión reducida para proporcionar el respectivo derivado éster de ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-propiónico, que se disolvió en una mezcla 1:1,3 de anhídrido acético y ácido acético glacial (0.66 ml durante 1,0 mmol del respectivo derivado éster de ácido 3-oxo-propiónico). A esta solución se agregó acetato de sodio (0,06 eq.) y HgCl₂ (0,002 eq.). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se enjuagó con éter, se recuperó el filtrado orgánico, se lavó 3 veces con agua y una vez con K₂CO₃ acuoso 1M. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante FC para proporcionar el derivado éster de ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico.

Procedimiento General G: Ciclización (1):

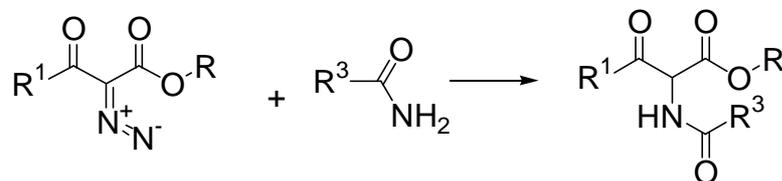
En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución 1,6M del respectivo derivado éster de ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico (1,0 eq.) en cloroformo se enfrió a aproximadamente 0 °C en un baño de hielo /NaCl. Se agregó SOCl₂ (1,4 eq.) a la solución agitada y la temperatura se mantuvo a aproximadamente 0 °C durante 30 minutos. Luego la solución se agitó a reflujo durante una hora. Se agregó otro 0,25 eq. de SOCl₂ y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora adicional. El exceso de SOCl₂ se apagó con K₂CO₃ acuoso 1M. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el derivado oxazol deseado.

Procedimiento General H: Ciclización (2):

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), Et₃N (4,1 eq.) seguido de una solución 0,1M del respectivo derivado éster de ácido 2-(carbonil-amino)-3-oxo-propionico (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ se agregaron a una solución 0,2M de trifetilfosfina (2,0 eq.), y yodo (2,0 eq.)

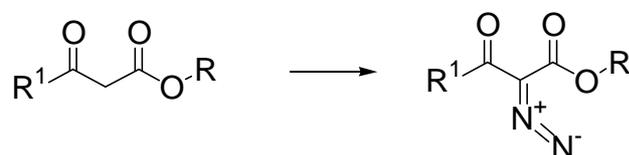
en CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante FC para proporcionar el derivado oxazol deseado.

Procedimiento General I: N-Insertión:



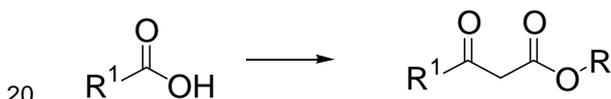
- 5 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución 0,5M del derivado diazo (1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano se agregó durante 1,5 h a una solución de reflujo del derivado carboxamida (1,0 eq.) y dihidrato de acetato de rodio(II) (tetraakis(acetato)diodio(II), 0,05 eq.) en 1,2-dicloroetano (3 ml por mmol de derivado carboxamida). La mezcla de reacción se agitó luego durante 1,5 h a reflujo. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante FC para proporcionar el derivado deseado éster de ácido 2-(carbonil-amino)-3-oxo-propiónico.

Procedimiento General J: Diazoación:



- 15 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución 0,17M del derivado éster de ácido 3-oxo-propiónico (1,0 eq.) en AcCN se trató a 0 °C con 4-acetamidobencensulfonil azida (1,0 eq.) seguido de Et₃N (3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida, el residuo se trituró en éter-petróleo liviano y se filtró. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante FC para proporcionar el derivado diazo deseado.

Procedimiento General K: Condensación Claisen

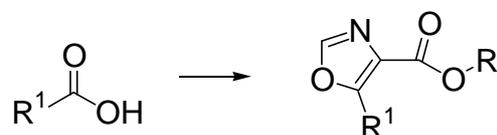


- 20 A) En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución 1,3M del derivado ácido (1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano se trató a temperatura ambiente con unas pocas gotas de DMF seguido de cloruro de oxalilo (1,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente seguido de 20 min a 80 °C. El solvente se removió bajo presión reducida.
- 25 B) En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución 0,83M de éster monoetilico de ácido malónico de potasio (2 eq.) en acetonitrilo se trató a 10 °C cloruro de magnesio (2,5 eq.) y la suspensión se agitó a 10 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató por goteo durante 15 min con la solución del cloruro ácido preparado durante A, seguido de Et₃N (2 eq.). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se extrajo con tolueno. El residuo se extrajo con tolueno (1,5 ml por mmol de éster monoetilico de ácido malónico de potasio) y se trató a 10 °C con la misma cantidad de HCl 4M así como también de tolueno. La capa orgánica se lavó dos veces con HCl 4M, agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por FC para proporcionar el derivado deseado.

Procedimiento General L: Desprotección de dioxolano (3):

A un frasco de vidrio que contenía una solución 0,05M de dioxolano en MeOH se agregó gel de sílice unido a ácido tósico (70 mg por 0,05 mmol de dioxolano, gel de sílice R60530B unido a ácido tósico de Silicycle) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento General M: Ciclización (3):



En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución 0,5M del ácido (1,0 eq.) en DMF se trató a temperatura ambiente con sesquihidrato de carbonato de potasio, o alternativamente, DIPEA (a partir de 1,2 eq. a 1,5 eq.) seguido de una solución 2,0M de isocianoacetato de metilo (de 1,5 eq. a 3,2 eq.) en DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución 0,67M de DPPA (1.1 eq.) en DMF. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 15 h. Se vertió luego en una mezcla 1:1 de EA y tolueno y la capa orgánica se lavó con agua, 10% de ácido cítrico, agua y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FC para proporcionar el derivado deseado.

10 **Procedimiento General N: Desprotección de Dioxolano (4):**

En un frasco de vidrio, bajo atmósfera inerte (N₂), una solución 0,1M de dioxolano (1,0 eq.) en agua se trató con ácido fórmico (el mismo volumen de agua) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura en el rango de desde 0 °C y 50 °C (preferiblemente temperatura ambiente). El pH se ajustó a 8–9 usando NaOH 1N y el producto se extrajo dos veces con EA. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

15 **Procedimiento General O: Formación de Carbamato (2):**

En un frasco de vidrio, bajo atmósfera inerte (N₂), a una solución del derivado aminotriazol apropiado (1,0 eq.) en AcCN (o CH₂Cl₂) (solución 0,05M), se agregó cloroformiato de 4–nitrofenilo (1,1 eq.) y DIPEA (1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 30 min, y luego se transfirió a frascos de vidrio que contenían el alcohol apropiado (1,4 eq.), bajo atmósfera inerte. Después de agregar DIPEA (1,0 eq.), la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en una jeringa que contenía tierra de diatomea (Isolute[®] HM–N de Separtis) tratada con NaOH 1M (1,25 ml per g de Isolute[®]). El producto se eluyó con CH₂Cl₂ (3 × 1 ml). El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

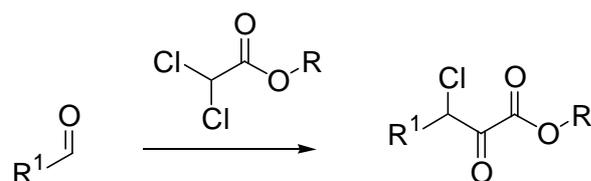
20 **Procedimiento General P: Adición Grignard:**

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución 0,1M de aldehído (1,0 eq.) en THF se trató a –78 °C con el bromuro de ciclopropil– o alquil–magnesio apropiado (4,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a –78 °C durante 90 min y a temperatura ambiente durante 45 min antes de apagarla vertiéndola en NH₄Cl acuoso saturado, se extrajo con EA y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC proporcionó el compuesto deseado.

25 **Procedimiento General Q: Oxidación de Alcohol:**

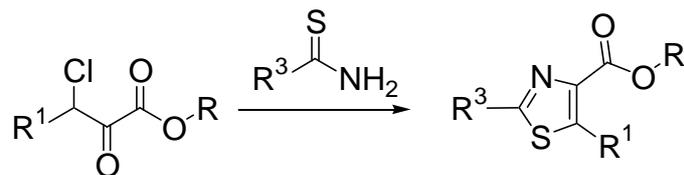
En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución 0,1M de alcohol (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ se trató a temperatura ambiente con NMO (3,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se agregó luego TPAP (0,1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC proporcionó el compuesto deseado.

30 **Procedimiento General R: Condensación:**



En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de derivado de aldehído (1 eq.) en éster metílico de ácido dicloro–acético (1,0 eq.) se agregó durante 1 h a una suspensión 1,45M de KO^t-Bu (1,0 eq.) en THF a –78 °C. La mezcla de reacción se agitó a –78 °C durante 5 h y a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el correspondiente derivado éster metílico de ácido 3–cloro–2–oxo–propiónico.

35 **Procedimiento General S: Ciclización (4):**

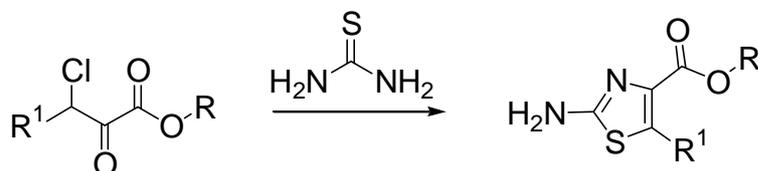


R³ representa alquilo (C₁–C₄) o ciclopropilo.

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución 0,5M de la respectiva tioamida (1,0 eq.) en MeCN se agregó a una solución 2,2M del

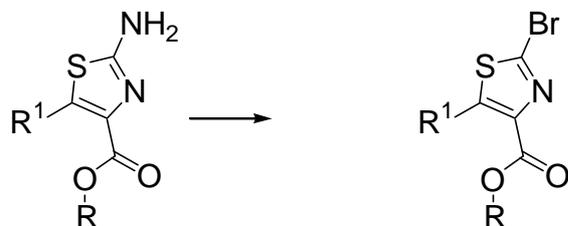
5 respectivo derivado éster de ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (1,0 eq.) en MeCN a lo largo de tamices moleculares 4Å (91 mg por mmol de tioamida). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se filtró el precipitado obtenido. El residuo se lavó con MeCN frío, se secó, se disolvió en MeOH (1.12 veces la cantidad de MeCN que se usó para la tioamida) y se agitó a 50 °C durante 6 h. Los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el correspondiente derivado éster de ácido tiazol-4-carboxílico.

Procedimiento General T: Ciclización (5):



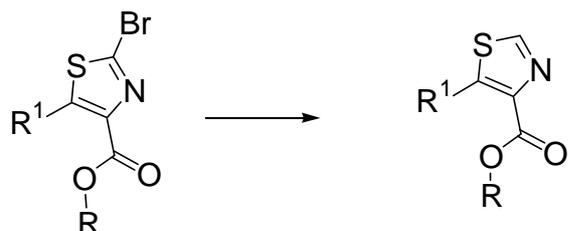
10 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución 0,57M del derivado éster de ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (1,0 eq.) en acetona se agregó a una solución 0,72M de tiourea (1,0 eq.) en acetona. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 57 °C. La mezcla de reacción fría se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua para obtener una solución 0,2M, que se trató con NaHCO₃ ac. sat. hasta alcanzar pH 7. La mezcla se extrajo luego con éter, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el derivado 2-amino-tiazol deseado.

15 **Procedimiento General U: Reacción de Sandmeyer:**



20 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución 0,18M de CuBr₂ (0,97 eq.) en AcCN se trató cuidadosamente con isoamilnitrito (1,45 eq.) a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se agregó luego en porciones el derivado éster de ácido 2-amino-tiazol-4-carboxílico (0,86 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego a 40 °C durante 30 min y a 65 °C durante 1 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante FC para proporcionar el derivado bromo deseado.

Procedimiento General V: Dehalogenación:



25 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo una atmósfera de H₂, una solución 0,16M de bromuro (1,0 eq.), en EtOH se redujo con Pd/C (10% Pd, 200 mg durante 1 mmol del bromuro). La mezcla de reacción se filtró con Celite y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar derivado reducido deseado.

Procedimiento General W: Esterificación:

30 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución 1M del ácido (1,0 eq) en MeOH se trató a 0 °C con cloruro de tionilo (1,1 eq). La mezcla resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se trituró en EA y se filtró para proporcionar el compuesto deseado. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

35 **Procedimiento General X: Acoplamiento Amida:**

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución 0,2M de ácido (1,0 eq) en CH₂Cl₂ se trató a 0 °C con HOBt (1,1 eq), DCC (1,1 eq) *N*-metilmorfolina (1,5 eq) y la amida (1 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en 5% de KHSO₄, se agitó durante 15 min, se filtró y se lavó con CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las

fases combinadas orgánicas se lavaron con NaHCO₃, acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo proporcionó el compuesto del título.

Procedimiento General Y: Ciclización:

5 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución 0,13M de amida (1 eq) en CH₂Cl₂ se trató a 0 °C con peridionano Dess–Martin (1,0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró a través de un tapón corto de alúmina básica (actividad I) y arena en un frasco que contenía una solución recién preparada de trifenilfosfina (2,02 eq), I₂ (2,0 eq) y Et₃N (4,0 eq) en CH₂Cl₂ (misma cantidad que en la etapa de oxidación). La torta de filtrado se lavó con CH₂Cl₂. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se trató con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo proporcionó el compuesto deseado.

Procedimiento General Z: Hidrólisis Ester:

15 Una solución 0,2M del respectivo éster de ácido carboxílico (1,0 eq.) en una mezcla de THF y el correspondiente alcohol alquílico por ejemplo, MeOH o EtOH, se trató con NaOH ac. 1M (5,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la terminación. La mezcla de reacción se acidificó (pH = 3–4) mediante adición de HCl acuoso 1M y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el derivado de ácido carboxílico deseado después de secado.

Procedimiento General Z1: Acoplamiento amida:

20 En un matraz de vidrio, bajo atmósfera inerte (N₂), una solución 0,04M del carboxilato de litio (1,0 eq.) en DMF se trató con HATU (1,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Una solución 0,07M de amina (1,0 eq) en DMF se agregó luego seguido de DIPEA (2.84 eq) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta finalización. Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

Síntesis de Intermediarios

Ester metílico de ácido 5–(4–Nitro–[1,2,3]triazol–2–ilmetil)–furan–2–carboxílico:

30 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 4–nitro–2H–[1,2,3]triazol (1,50 g, 13,15 mmol) en acetona (26,3 ml) se trató con éster metílico de ácido 5–clorometil–furan–2–carboxílico (2,66 g, 14,47 mmol) seguido de K₂CO₃ (9,18 g, 65,75 mmol) y bromuro de TBA (848 mg, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió bajo presión reducida, se agregó agua (50 ml) y el producto se extrajo con EA (3 × 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (50:50 hept–EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillito. TLC: rf (50:50 hept–EA) = 0,22. LC–MS–condiciones 02: t_R = 0,90 min.

[5–(4–Nitro–[1,2,3]triazol–2–ilmetil)–furan–2–il]–metanol:

40 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster metílico de ácido 5–(4–nitro–[1,2,3]triazol–2–ilmetil)–furan–2–carboxílico (325 mg, 1,28 mmol) en THF (13,0 ml) se trató por goteo a –10 °C con DiBAL (4,36 ml de una solución en tolueno, 4,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a –10 °C durante 1 h seguido de 1 h a temperatura ambiente. Se agregó sal de Rochelle acuosa (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EA (2 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (50:50 hept–EA) proporcionó el compuesto del título: TLC: rf (50:50 hept–EA) = 0,28. condiciones LC–MS– 02: t_R = 0,77 min.

5–(4–Nitro–[1,2,3]triazol–2–ilmetil)–furan–2–carbaldehído:

45 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [5–(4–nitro–[1,2,3]triazol–2–ilmetil)–furan–2–il]–metanol (248 mg, 1,11 mmol) en AcCN (11,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (644 mg, 6,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de ser filtrada a través de Celite y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (40:60 hept–EA) proporcionó el compuesto del título: TLC: rf (40:60 hept–EA) = 0,26. condiciones LC–MS 02: t_R = 0,84 min.

1–[5–(4–Nitro–[1,2,3]triazol–2–ilmetil)–furan–2–il]–etanol:

55 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 5–(4–nitro–[1,2,3]triazol–2–ilmetil)–furan–2–carbaldehído (180 mg, 0,81 mmol) en CH₂Cl₂ (8,0 ml) se trató a –10 °C con trimetilaluminio (0,32 ml de una solución 2M en heptano, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), se diluyó con CH₂Cl₂ (10,0 ml) seguido de HCl 1N (10 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (50:50 hept–EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: rf (50:50 hept–EA) = 0,31. Condiciones LC–MS 02: t_R = 0,82 min.

1-[5-(4-Nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-furan-2-il]-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[5-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-furan-2-il]-etanol (98 mg, 0,41 mmol) en AcCN (4,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (238 mg, 2,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente antes de ser filtrada a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Condiciones LC-MS- 02: t_R = 0,86 min.

2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y un Dean-Stark bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[5-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-furan-2-il]-etanona (180 mg, 0,76 mmol) en etilen glicol (0,85 ml, 15,24 mmol) se trató con ortoformiato de trimetilo (0,17 ml, 1,52 mmol) y tetrafluorborato de litio (14 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregaron NaHCO₃ (10 ml) y EA (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EA (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (60:30 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro: TLC: rf (60:30 hept-EA) = 0,31. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,94 min; [M+H]⁺ = 281,01.

2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (218 mg, 0,78 mmol), hierro en polvo (132 mg, 2,33 mmol) y NH₄Cl (210 mg, 3,89 mmol) en una mezcla de EtOH (4,0 ml) y agua (2,0 ml) se agitó a 75 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de NaOH 1M (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,71 min; [M+H]⁺ = 251,16.

2-Furan-2-il-2-metil-[1,3]ddioxolano:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-furan-2-il-etanona (50,00 g, 454,0 mmol) en etilen glicol (500,0 ml) se trató con ortoformiato de trimetilo (100,0 ml, 908,0 mmol) seguido de LiBF₄ (7,00 g, 75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante la noche. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y la mezcla se extrajo con EA (500 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 × 250 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo por destilación (11 mbar, 71-73 °C) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-il-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), a una solución de *n*-BuLi (14,6 ml de una solución 1,6M en hexano, 23,35 mmol) en THF (21 ml) a -78 °C se agregó por goteo una solución de 2-furan-2-il-2-metil-[1,3]ddioxolano (3,00 g, 19,46 mmol) en THF (6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó luego durante 1 h a -78 °C antes de agregar por goteo DMF (4,52 ml, 58,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con EA (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar 5,91 g del crudo 5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-carbaldehído en forma de un aceite naranja. Condiciones LC-MS- 02: t_R = 0,75 min; [M+H]⁺ = 183,23. El técnico crudo se disolvió, bajo atmósfera inerte (N₂) en MeOH (59,0 ml) y se trató a 0 °C, en porciones, durante 20 min, con NaBH₄ (1,53 g, 38,92 mmol en cinco porciones iguales). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 ml) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 × 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (50:50 hept-EA) proporcionó el compuesto del título: TLC: rf (50:50 hept-EA) = 0,27. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,65 min; [M+H]⁺ = 185,28.

2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-il-metanol (3,20 g, 17,37 mmol) en CH₂Cl₂ seco (32,0 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (3,14 ml, 22,59 mmol) seguido de DMAP (212 mg, 1,74 mmol) y Ms-Cl (1,62 ml, 20,85 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar 4,49 g del crudo 2-(5-clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano en forma de un aceite marrón. El técnico crudo en acetona (43 ml) se trató bajo atmósfera inerte (N₂) con 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (1,97 g, 17,27 mmol), K₂CO₃ (7,16 g, 51,82 mmol) seguido de bromuro de TBA (1,11 g, 3,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se agregó agua (30 ml), seguido de EA (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (60:40 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite naranja: TLC: rf (60:40 hept-EA) = 0,28. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,95 min; [M+H]⁺ = 281,01.

2-(5-Clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-il]-metanol (3,50 g, 19,00 mmol) en CH₂Cl₂ seco (35,0 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (3,44 ml, 22,80 mmol) seguido de DMAP (232 mg, 1,90 mmol) y Ms-Cl (1,77 ml, 22,80 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se apagó con agua (40 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo reducción. La purificación del residuo mediante FC (8:2:0,1 hept-EA-Et₃N) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: rf (4:1 hept-EA) = 0,35.

2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (875 mg, 7,67 mmol) en DMF (7,0 ml) se trató a temperatura ambiente con DIPEA (2,63 ml, 15,34 mmol). Después de 30 min, se agregó una solución de 2-(5-clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano (1,87 g, 9,21 mmol) en DMF (7,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 50 °C. Se agregaron agua (100 ml), seguido de EA (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite naranja: TLC: rf (2:1 hept-EA) = 0,26. Condiciones LC-MS- 02: t_R = 0,95 min; [M+H]⁺ = 281,01.

6-Bromo-hexan-2-ona:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-metilciclopentanol comercialmente asequible (4,00 g, 39,94 mmol) en CHCl₃ (130 ml) a 0 °C se trató con K₂CO₃ (33,11 g, 239,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se agregó luego bromuro (10,23 ml, 199,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución Na₂S₂O₃ acuosa saturada enfriada con hielo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (gradiente hept → 75:25 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: rf (75:25 hept-EA) = 0,36. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,66-1,80 (m, 2H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,48 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

2-(4-Bromo-butil)-2-metil-[1,3]ddioxolano:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y un Dean-Stark bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 6-bromo-hexan-2-ona (3,34 g, 18,65 mmol) en tolueno (71,3 ml) se trató con etilen glicol (10,4 ml, 186,92 mmol) y TsOH (35 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregaron. NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y éter (100 ml) y la fase acuosa se lavó con agua (2 × 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (s, 3H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,84-1,98 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,90-4,04 (m, 4H).

2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-butil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (100 mg, 0,88 mmol) y Cs₂CO₃ (315 mg, 0,96 mmol) en AcCN (1,0 ml) se trató con una solución de 2-(4-bromo-butil)-2-metil-[1,3]ddioxolano (215 mg, 0,96 mmol) en AcCN (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Se agregaron agua (20 ml), seguido de EA (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título: TLC: rf (2:1 hept-EA) = 0,33. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,92 min.

2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-butil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-butil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (250 mg, 0,98 mmol), hierro en polvo (165 mg, 2,93 mmol) y NH₄Cl (264 mg, 4,88 mmol) en una mezcla de EtOH (3,0 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 85 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,66 min; [M+H]⁺ = 227,47.

[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), a una solución de 2-metil-2-tiofen-2-il-[1,3]ddioxolano comercialmente asequible (5,00 g, 28,49 mmol) en THF (145,0 ml) a -78 °C se agregó por goteo N,N,N,N'-tetrametil-etilendiamina (4,41 ml, 29,06 mmol) seguido de n-BuLi (18,14 ml de una solución 1,6M en hexano, 29,06 mmol), manteniendo la temperatura a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó luego durante 2 h a -78 °C antes de agregar por goteo DMF (6,74 ml, 87,22 mmol). Se removió el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en NaH₄Cl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con EA (2 × 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar 5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-carbaldehído crudo en forma de un aceite amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,87 min; [M+AcCN]⁺ = 240,32. Se disolvió el técnico crudo bajo atmósfera inerte (N₂) en MeOH (51,2 ml) y se trató a 0 °C, en porciones, durante 20 min, con NaBH₄ (1,35 g, 34,19 mmol en cinco porciones iguales). La mezcla de reacción se agitó durante

45 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (90 ml) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 × 225 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (50:50 hept-EA) proporcionó el compuesto del título: TLC: rf (50:50 hept-EA) = 0,40. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,73 min; [M+H]⁺ = 201,46.

5 **2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:**

10 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-metanol (2,5 g, 12,48 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25,0 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (2,26 ml, 16,23 mmol) seguido de DMAP (152 mg, 1,25 mmol) y Ms-Cl (1,16 ml, 14,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de apagarse con agua (30 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar 2,16 g del crudo 2-(5-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano en forma de un aceite amarillo. Una solución del técnico crudo (2,11 g) en DMF (15 ml) se trató a temperatura ambiente con una solución de (4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (226 mg, 2,00 mmol) en DMF (15,0 ml) pre-tratada durante 30 minutos con DIPEA (2,76 ml, 16,13 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C. Se agregaron agua (100 ml), seguido de EA (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco: TLC: rf (2:1 hept-EA) = 0,17. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ = 297,08.

20 **2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:**

25 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (1,09 g, 3,68 mmol), hierro en polvo (623 mg, 11,05 mmol) y NH₄Cl (995 mg, 18,41 mmol) en una mezcla de EtOH (10,0 ml) y agua (5,0 ml) se agitó a 85 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (30 ml) seguido de NaOH 1M (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,78 min; [M+H]⁺ = 267,30.

30 **1-(3-Bromo-fenil)-etanona:**

35 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una suspensión de 1,3-dibromobenceno (2,45 g, 10,07 mmol) en THF (25,0 ml) se trató a -78 °C con *n*-BuLi (4,0 ml de una solución 2,5M en hexano, 10,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de agregar *N,N*-dimetilacetamida (1,50 ml, 16,13 mmol) y la solución se dejó luego calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó luego NH₄Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco: TLC: rf (10:1 hept-EA) = 0,28. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,95 min.

40 **2-(3-Bromo-fenil)-2-metil-[1,3]ddioxolano:**

45 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-(3-bromo-fenil)-etanona (1360 mg, 6,83 mmol) en etioen glicol (8,00 ml, 143,46 mmol) se trató con ortoformiato de trimetilo (1,50 ml, 13,68 mmol) seguido de LiBF₄ (131 mg, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 15 h. Se agregó Na₂CO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con éter y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: rf (10:1 hept-EA) = 0,34. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,01 min.

50 **3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-benzaldehído:**

55 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), a una solución de 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-[1,3]ddioxolano (944 mg, 3,88 mmol) en THF (20,0 ml) a -78 °C se agregó por goteo *n*-BuLi (1,60 ml de una solución 2,5M en hexano, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego durante 30 min a -78 °C y antes se agregó por goteo DMF (0,40 ml, 5,17 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo tres veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo en forma de un aceite amarillo pálido. Condiciones LC-MS-conditions 02: t_R = 0,87 min.

60 **[3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-fenil]-metanol:**

65 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), a una solución enfriada en hielo de 3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-benzaldehído (896 mg, 4,66 mmol) en MeOH (10,0 ml) se agregó NaBH₄ (228 mg, 5,79 mmol en cuatro porciones iguales). La mezcla de reacción se agitó luego durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro: TLC: rf (50:50 hept-EA) = 0,28. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,74 min; [M+H]⁺ = 195,71.

Ester 3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-bencílico de ácido metansulfónico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-fenil-metanol (786 mg, 4,05 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10,0 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,75 ml, 5,33 mmol) seguido de DMAP (49 mg, 0,41 mmol) y Ms-Cl (0,40 ml, 5,15 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (80:20 a 20:10 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,91 min.

2-[3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-benzil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (50 mg, 0,43 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con DIPEA (0,15 ml, 0,87 mmol). Después de 30 min, se agregó una solución de éster 3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-bencílico de ácido metansulfónico (106 mg, 0,52 mmol) en DMF (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 50 °C. Se agregaron agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro: TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,42. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,99 min.

2-[3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-benzil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-[3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-benzil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (33 mg, 0,11 mmol), hierro en polvo (19 mg, 0,34 mmol) y NH₄Cl (31 mg, 0,57 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y concentró bajo presión reducida. CH₂Cl₂ (10 ml) was added followed by 1N NaOH (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,78 min; [M+H]⁺ = 261,13.

6-(4-Nitro-[1,2,3]triazol-2-il)-hexan-2-ona:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una suspensión de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (114 mg, 1,00 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con DIPEA (0,34 ml, 2,00 mmol). Después de 30 min, se agregó una solución de 6-bromo-hexan-2-ona (179 mg, 1,00 mmol) en DMF (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 50 °C. Se agregaron agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: rf (2:1 hept-EA) = 0,26. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,86 min.

2-(5,5-difluor-hexil)-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 6-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-il)-hexan-2-ona (118 mg, 0,56 mmol) se disolvió a temperatura ambiente en trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,15 ml, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se vertió en hielo (20 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 20 ml), se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un título amarillo: TLC: rf (4:1 hept-EA) = 0,32. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,01 min.

2-(5,5-difluor-hexil)-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-(5,5-difluor-hexil)-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (71 mg, 0,30 mmol), hierro en polvo (51 mg, 0,91 mmol) y NH₄Cl (82 mg, 1,52 mmol) en una mezcla de EtOH (1,0 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 85 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (10 ml) seguido de agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,79 min; [M+H]⁺ = 205,54.

Ester etílico de ácido 5-metilsulfanil-furan-2-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster etílico de ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico (5,00 g, 27,01 mmol) en DMSO (34,5 ml) se trató a temperatura ambiente con metantolato de sodio (2,05 g 27,82 mmol). La mezcla se agitó luego durante la noche a 100 °C, se trató a temperatura ambiente con NH₄Cl acuoso saturado (250 ml) y la capa acuosa se extrajo con EA (3 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (70:30 hept-EA) proporcionó el compuesto del título: TLC: rf (70:30 hept-EA) = 0,52. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,96 min; [M+AcCN+H]⁺ = 228,23.

Ester etílico de ácido 5–metansulfonil–furan–2–carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster etílico de ácido 5–metilsulfanil–furan–2–carboxílico (1,74 g, 9,34 mmol) en CH₂Cl₂ (16,0 ml) se trató cuidadosamente a temperatura ambiente con *m*-CPBA (3,28 g, 13,32 mmol). La mezcla se agitó luego durante 2 h a temperatura ambiente, se trató a temperatura ambiente con Na₂CO₃ acuoso saturado y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. Condiciones LC–MS 02: t_R = 0,83 min.

(5–metansulfonil–furan–2–il)–metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster etílico de ácido 5–metansulfonil–furan–2–carboxílico (1,26 g) en THF (57,0 ml) se trató a –78 °C con DiBAL–H (19,50 ml de una solución 1M en THF, 19,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2h. La mezcla de reacción se vertió en sal de Rochelle (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La capa acuosa se extrajo con EA (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (30:70 hept–EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: rf (30:70 hept–EA) = 0,28. Condiciones LC–MS 02: t_R = 0,50 min.

2–(5–metansulfonil–furan–2–ilmetil)–4–nitro–2H–[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de (5–metanesulfonil–furan–2–il)–metanol (692 mg, 3,93 mmol) en CH₂Cl₂ seco (7,0 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,71 ml, 5,11 mmol) seguido de DMAP (50 mg, 0,39 mmol) y Ms–Cl (0,37 ml, 4,71 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar 868 mg de 2–clorometil–5–metansulfonil–furano crudo en forma de un aceite amarillo. Se agregaron 183 mg de este técnico crudo en DMF (0,7 ml) a una solución de 4–nitro–2H–[1,2,3]triazol (90 mg, 0,79 mmol) en DMF (0,7 ml) pre–tratado durante 1 h con DIPEA (0,27 ml, 1,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Se agregaron agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:6 hept–EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: rf (4:6 hept–EA) = 0,36. Condiciones LC–MS 02: t_R = 0,85 min.

2–(5–metansulfonil–furan–2–ilmetil)–2H–[1,2,3]triazol–4–ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2–(5–metansulfonil–furan–2–ilmetil)–4–nitro–2H–[1,2,3]triazol (62 mg, 0,23 mmol), hierro en polvo (39 mg, 0,68 mmol) y NH₄Cl (62 mg, 1,14 mmol) en una mezcla de EtOH (1,0 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 85 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (10 ml) seguido de agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Condiciones LC–MS 02: t_R = 0,63 min; [M+H]⁺ = 243,27.

4–Bromo–tiazol–2–carbaldehído:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2,4–dibromo–tiazol comercialmente asequible (3,50 g, 14,41 mmol) en Et₂O seco (120 ml) se trató con *n*-BuLi (5,9 ml de una solución 2.5M en hexanos, 14,72 mmol) a –78 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se agregó luego *N,N*-dimetilformamida (1,35 ml, 14,47 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 1 h. La reacción se apagó mediante adición de NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (10:1 → 3:1 hept–EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. TLC: rf (1:1 hept–EA) = 0,21. Condiciones LC–MS 02: t_R = 0,81 min.

(4–bromo–tiazol–2–il)–metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se disolvió 4–bromo–tiazol–2–carbaldehído (1,68 g, 8,75 mmol) en MeOH (10 ml). Se agregó en porciones NaBH₄ (428 mg, 10,86 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:1 → 2:1 hept–EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. TLC: rf (1:1 hept–EA) = 0,31. Condiciones LC–MS 02: t_R = 0,62 min [M+H]⁺ = 194,31.

4–bromo–2–(ter–butildimetil–silaniloximetil)–tiazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se disolvió (4–bromo–tiazol–2–il)–metanol (1,37 g, 7,06 mmol) en CH₂Cl₂ seco (21 ml). Se agregó cloruro de *ter*–butildimetilsililo (1,17 g, 7,77 mmol) a 0 °C seguido de imidazol (985 mg, 14,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó 10% de K₂CO₃ acuoso (10 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se

filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,80.

1-[2-(*ter*-butildimetil-silaniloximetil)-tiazol-4-il]-etanona:

5 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), a una solución de 4-bromo-2-(*ter*-butildimetil-silaniloximetil)-tiazol (1,94 g, 6,29 mmol) en Et₂O seco (50 ml) se agregó *n*-BuLi (2,76 ml de una solución 2.5M en hexanos, 6,92 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó luego durante 30 min a -78 °C antes se agregó por goteo *N,N*-dimetilacetamida (1.17 ml, 12.58 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 1 h y se agitó a esta temperatura durante 20 min. Se agregó NH₄Cl (20 ml) acuoso saturado, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 → 5:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,51. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,11 min; [M+H]⁺ = 272,39.

2-(*ter*-butildimetil-silaniloximetil)-4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol:

15 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[2-(*ter*-butildimetil-silaniloximetil)-tiazol-4-il]-etanona (1,77 g, 6,52 mmol) en etilen glicol (7 ml) se trató con ortoformiato de trimetilo (1,46 ml, 13,29 mmol) seguido de LiBF₄ (125 mg, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 4 h. Se agregó Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 × 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 → 3:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite marrón. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,56. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,11 min; [M+H]⁺ = 316,36.

4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-il)-metanol:

25 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-(*ter*-butildimetil-silaniloximetil)-4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol (1,30 g, 4,12 mmol) en THF seco (10 ml) se trató a 0 °C con TBAF (6,2 ml de una solución 1M en THF, 6,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 1h30. La mezcla se diluyó luego con EA (10 ml), se lavó con salmuera (3 × 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (5:1 → 1:3 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,20. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,59 min; [M+H]⁺ = 202,48.

2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

30 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-il)-metanol (745 mg, 3,70 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,67 ml, 4,79 mmol) seguido de DMAP (46 mg, 0,37 mmol) y Ms-Cl (0,37 ml, 4,67 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1h30, la reacción se apagó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar 1,03 g (cuant.) de éster de ácido metansulfónico 4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetilo crudo en forma de un aceite amarillo. Parte de este técnico crudo (323 mg) en DMF (2,0 ml) se agregó a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (120 mg, 1,05 mmol) en DMF (2,0 ml) pre-tratada durante 30 min con DIPEA (0,36 ml, 2,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 50 °C. Se agregaron agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:2 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,33. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,88 min, [M+H]⁺ = 298,16.

2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

45 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (145 mg, 0,49 mmol), hierro en polvo (83 mg, 1,46 mmol) y NH₄Cl (132 mg, 2,44 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró mientras se calentaba y la torta de filtración se enjuagó con EtOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se dividió en CH₂Cl₂ (10 ml) y NaOH acuoso 1M (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (120 mg, 92%). Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,68 min, [M+H]⁺ = 268,05.

1-(2-bromo-piridin-4-il)-etanona:

55 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una suspensión de 2,4-dibromo-piridina comercialmente asequible (3,30 g, 13,9 mmol) en Et₂O seco (75 ml) se trató con *n*-BuLi (5,85 ml de una solución 2.5M en hexanos, 14,6 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se agregó luego *N,N*-dimetil-acetamida (2.6 ml, 27.9 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 1 h y se agitó a esta temperatura durante 30 min. La reacción se apagó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 a 5:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,41. Condiciones LC-MS-02: t_R = 0,81 min; [M+H]⁺ = 200,61.

2-bromo-4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 1-(2-bromo-piridin-4-il)-etanona (1650 mg, 8,25 mmol) en etilen glicol (8,8 ml) se trató con ortoformiato de trimetilo (1,85 ml, 16,88 mmol) seguido de LiBF₄ (158 mg, 1,065 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante la noche. Se agregó Na₂CO₃ acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:1 a 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,57. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 244,19.

4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-carbaldehído:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), a una solución de 2-bromo-4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridina (1950 mg, 7,99 mmol) en Et₂O seco (40 ml) se agregó *n*-BuLi (3,60 ml de una solución 2.5M en hexanos, 8,79 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó luego durante 30 min a -78 °C antes de agregar por goteo DMF (0,75 ml, 9,69 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 10 min. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (30 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (10:1 a 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,40.

[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), 4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-carbaldehído (1100 mg, 5,69 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml). Se agregó en porciones NaBH₄ (278 mg, 7,05 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EA (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,41 min; [M+H]⁺ = 196,51.

Ester 4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetílico de ácido metansulfónico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-il]-metanol (950 mg, 4,87 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,88 ml, 6,29 mmol) seguido de DMAP (60 mg, 0,49 mmol) y Ms-Cl (0,49 ml, 6,15 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se apagó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (5:1 a 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,76 min, [M+H]⁺ = 274,30.

4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-2-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-piridina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster de ácido metansulfónico 4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetilo (315 mg, 1,15 mmol) en DMF (2,0 ml) se agregó a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (120 mg, 1,05 mmol) en DMF (2,0 ml) pre-tratado durante 30 min con DIPEA (0,36 ml, 2,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 50 °C. Se agregaron agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (5:1 a 1:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,24. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,89 min, [M+H]⁺ = 292,27.

2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-2-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-piridina (210 mg, 0,71 mmol), hierro en polvo (120 mg, 2,12 mmol) y NH₄Cl (191 mg, 3,53 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró mientras se calentaba y la torta de filtración se enjuagó con EtOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se dividió entre CH₂Cl₂ (10 ml) y NaOH acuoso 1M (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (99:1 a 19:1 CH₂Cl₂-MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite marrón. TLC: rf (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,33. LC-MS: t_R = 0,64 min, [M+H]⁺ = 262,29.

1-(6-bromo-piridin-2-il)-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una suspensión de 2,6-dibromopiridina (2,44 g, 10,00 mmol) en éter (25,0 ml) se trató a -78 °C con *n*-BuLi (4,0 ml de una solución 2.5M en hexano, 10,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de agregar *N,N*-dimetilacetamida (1,50 ml, 16,13 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó luego NH₄Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. TLC: rf (20:1 hept-EA) = 0,25. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,98 min.

2-bromo-6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-(6-bromo-piridin-2-il)-etanol (1880 mg, 9,40 mmol) en etilén glicol (10,00 ml, 179,32 mmol) se trató con ortoformiato de trimetilo (2,10 ml, 19,16 mmol) seguido de LiBF₄ (180 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 5 h. Se agregó Na₂CO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con éter y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido: TLC: rf (50:50 hept-EA) = 0,57.

6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-carbaldehído:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), a una solución de 2-bromo-6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridina (2,21 g, 9,05 mmol) en Et₂O (60,0 ml) a -78 °C se agregó por goteo *n*-BuLi (3,70 ml de una solución 2,5M en hexano, 9,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a -78 °C durante 30 min antes de ser agregado por goteo DMF (0,85 ml, 11,00 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó 5% de NaHCO₃ acuoso y la mezcla se extrajo tres veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:1 hept-EA a EA puro) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

[6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), a una solución enfriada en hielo de 6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-carbaldehído (713 mg, 3,69 mmol) en MeOH (10,0 ml) se agregó NaBH₄ (180 mg, 4,57 mmol en cuatro porciones iguales). La mezcla de reacción se agitó luego durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con dos veces con EA seguido de EA-MeOH 9:1. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,46 min; [M+H]⁺ = 196,49.

Ester 6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetílico de ácido metansulfónico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-il]-metanol (729 mg, 3,74 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10,0 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,67 ml, 4,83 mmol) seguido de DMAP (46 mg, 0,37 mmol) y Ms-Cl (0,37 ml, 4,72 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (70:30 a 50:50 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,79 min; [M+H]⁺ = 274,39.

2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-6-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-piridina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster de ácido metansulfónico 6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetil (164 mg, 0,6 mmol) en DMF (2,0 ml) se agregó a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (57 mg, 0,5 mmol) en DMF (1,0 ml) pre-tratado durante 30 min con DIPEA (0,20 ml, 1,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 50 °C. Se agregaron agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:1 a 1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,50. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,90 min, [M+H]⁺ = 292,35.

2-[6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-6-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-piridina (66 mg, 0,23 mmol), hierro en polvo (38 mg, 0,68 mmol) y NH₄Cl (61 mg, 1,13 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de NaOH 1N (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color verde pálido: TLC: rf (EA) = 0,50. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,67 min; [M+H]⁺ = 262,40.

2-[6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-6-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-piridina (66 mg, 0,23 mmol), hierro en polvo (38 mg, 0,68 mmol) y NH₄Cl (61 mg, 1,13 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de NaOH 1N (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de un color verde pálido: TLC: rf (EA) = 0,50, condiciones de LC-MS- 02: t_R = 0,67 min; [M+H]⁺ = 262,40,

Ácido 3-(2-Hidroxi-etil)-benzoico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), a una solución de alcohol 3-bromo fenílico (2,34 g, 11,29 mmoles) y *N,N,N,N*-tetrametil etilendiamina (3,24 ml, 22,58 mmol) en Et₂O (29,0 ml) a -78 °C, se agregó por goteo, *n*-BuLi (14,0 ml de una solución 1,6M en hexano, 22,59 mmoles), manteniendo la temperatura a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó luego a -20 °C durante 2 h. Luego se dejó burbujear gas de dióxido de carbono seco durante 10 min a través de la mezcla de reacción a -78 °C. El baño refrigerante se removió y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua (50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH = 1 con HCl 2N y se extrajo con EA (2 × 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido beige: condiciones de LC-MS 02: t_R = 0,67 min.

Éster metílico de ácido 5-[3-(2-metoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 5-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico (100 mg, 0,43 mmol) en DMF (1,0 ml se trató a 0 °C con NaH (56 mg, 1,29 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 45 min a 0 °C. Luego se agregó yoduro de metilo (0,14 ml, 2,14 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), se extrajo con EA (2 × 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 20 ml) se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Condiciones LC-MS-02: t_R = 0,92 min; [M+H]⁺ = 262,38.

Éster metílico de ácido 5-(3-ter-butoxicarbonilfenil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una suspensión de éster *ter*-butilico de ácido isoftálico (4,00 g, 18,00 mmoles) y sesquidrato de carbonato de potasio (6,03 g, 43,20 mmoles) en DMF (36,0 ml) se trató con una solución de isocianoacetato de metilo (3,45 ml, 36,00 mmoles) en DMF (6,0 ml). Después de 5 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo una solución de DPPA (4,01 ml, 18,00 mmoles) en DMF (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y luego durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una mezcla de 1:1 de tolueno EA (400 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (150 ml), 10% de solución acuosa de ácido cítrico (150 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente fue removido bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (60:40 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. TLC: rf (60:40 hept-EA) = 0,27. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,04 min, [M+H]⁺ = 304,32.

Éster metílico de ácido 5-(3-carboxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster metílico de ácido 5-(3-*ter*-butoxi carbonil fenil)-oxazol-4-carboxílico (1,00 g, 3,30 mmoles) en TFA (13,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se removió el TFA bajo presión reducida y el residuo se trituró en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,79 min, [M+H]⁺ = 248,20,

Éster metílico de ácido 5-(3-hidroximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una suspensión de éster metílico de ácido 5-(3-carboxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico (500 mg, 2,02 mmol) en THF (14,0 ml) a 0 °C se trató por goteo con BH₃ (10,1 ml de una solución 1M en THF, 10,11 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 h. Luego se agregó por goteo MeOH (14 ml). Después de 30 min, el solvente se removió bajo presión reducida. Se agregó EA (20 ml) y la fase orgánica se lavó con NaOH 1N (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (93:7 CH₂Cl₂-MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. TLC: rf (93:7 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,32. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,76 min, [M+H]⁺ = 234,39.

Ácido 5-(3-hidroximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster metílico de ácido 5-(3-hidroximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico (265 mg, 1,13 mmol) en THF (11,0 ml) se trató con NaOH 1N (5,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h, luego se acidificó con HCl 1N, se extrajo dos veces con EA (2 × 25 ml) y luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,67 min, [M+AcCN+H]⁺ = 261,29.

Éster metílico de ácido 5-(3-metoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 5-(3-hidroximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico (100 mg, 0,43 mmol) a 0 °C en DMF (1,0 ml) se trató con NaH (56 mg, 1,29 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 45 min. Se agregó MeI (0,14 ml, 2,14 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,89 min, [M+H]⁺ = 248,36.

Ácido 5-(3-metoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

5 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster metílico de ácido 5-(3-metoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico (280 mg, 1,13 mmol) en THF (11,0 ml) se trató con NaOH 1N (5,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h y luego se acidificó con HCl 1N, se extrajo dos veces con EA (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite blanco. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,77 min, [M+AcCN+H]⁺ = 275,35.

Éster etílico de ácido amino-tioxo-acético:

10 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster etílico de ácido oxalámico comercialmente obtenible (43,429 g, 370,86 mmoles) y reactivo de Lawesson (150,00 g, 370,86 mmoles) en tolueno (550,0 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregó CH₂Cl₂ (300 ml). La mezcla se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color anaranjado.

Éster etílico de ácido 4-clorometil-tiazol-2-carboxílico:

20 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de éster etílico de ácido amino-tioxo-acético (2,50 g, 18,77 mmoles) y 1,3-dicloro-propan-2-ona (2,88 g, 21,59 mmoles) en tolueno (20,0 ml) se agitó durante 2 h a reflujo. Se agregó EtOAc (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) seguido de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (4:1 hept-EA) proporcionó el compuesto de título en forma de un compuesto de un color amarillo claro. TLC: rf (4:1 hept-EA) = 0,26. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,89 min, [M+H]⁺ = 206,40,

(4-clorometil-tiazol-2-il)-metanol:

25 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster etílico de ácido 4-clorometil-tiazol-2-carboxílico (2,47 g, 12,03 mmoles) en THF (120,0 ml) se trató a -78 °C con DiBAL (36,09 ml de una solución 1M en THF, 36,09 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y luego se dejó calentar durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de sal de Rochelle y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,30, Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,59 min, [M+H]⁺ = 164,07.

4-clorometil-tiazol-2-carbaldehído:

35 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de (4-clorometil-tiazol-2-il)-metanol (1,60 g, 9,80 mmoles) en AcCN (98,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (4,73 g, 49,01 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de ser filtrada a través de Celite y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (4:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

40 TLC: rf (4:1 hept-EA) = 0,37. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,77 min.

1-(4-clorometil-tiazol-2-il)-etanol:

45 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 4-clorometil-tiazol-2-carbaldehído (1,05 g, 6,49 mmoles) en CH₂Cl₂ (65,0 ml) se trató a 0 °C con trimetil aluminio (32,45 ml de una solución 1M en heptano, 32,45 mmoles). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 45 min. Luego se agregó CH₂Cl₂ (100,0 ml) seguido de NH₄Cl acuoso saturado (80 ml). La mezcla se trató luego con HCl 1N (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,66 min, [M+H]⁺ = 178,50,

1-(4-clorometil-tiazol-2-il)-etanol:

50 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-(4-clorometil-tiazol-2-il)-etanol (1,09 g, 6,15 mmoles) en AcCN (61,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (2,97 g, 30,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente antes de ser filtrada a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,84 min, [M+H]⁺ = 176,41.

4-clorometil-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol:

60 En un matraz de fondo redondo secado a llama equipado con barra agitadora magnética y un aparato Dean-Stark, bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-(4-clorometil-tiazol-2-il)-etanol (992 mg, 5,65 mmoles) en etilen glicol (6,30 ml, 112,96 mmoles) se trató con ortoformiato de trimetilo (1,24 ml, 11,30 mmoles) seguido de LiBF₄ (106 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. Se agregó NaHCO₃ (50 ml) y la mezcla se extrajo con EA (50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se

filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (4:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: TLC: rf (4:1 hept-EA) = 0,30, Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,84$ min, $[M+H]^+ = 220,36$.

2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-4-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

- 5 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), una solución de 4-clorometil-2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol (231 mg, 1,05 mmol) en DMF (1,5 ml) se agregó a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (100 mg, 0,88 mmol) en DMF (1,5 ml) pre-tratada durante 30 min. con DIPEA (0,30 ml, 1,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $NaSO_4$, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (6:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.: TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,33. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,90$ min, $[M+H]^+ = 298,23$.

2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-4-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

- 15 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), una mezcla de 2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-4-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (86 mg, 0,29 mmol), hierro en polvo (49 mg, 0,87 mmol) y NH_4Cl (78 mg, 1,45 mmol) en una mezcla de EtOH (1,0 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 75 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH_2Cl_2 (10 ml) seguido de NaOH 1N, ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. Condiciones de LC-MS- 02: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+ = 268,25$.

2-bromo-piridina-4-carbaldehído:

- 25 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), una suspensión de 2,4-dibromo-piridina (1,90 g, 8,02 mmoles) en Et_2O seco (40 ml) se trató con *n*-BuLi (3,36 ml de una solución 2,5M en hexanos, 8,42 mmoles) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Luego se agregó *N,N*-dimetil-formamida (0,78 ml, 10,03 mmoles) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente por un período de 1 h y se agitó a esta temperatura durante 20 min. La reacción se apagó mediante adición de NH_4Cl acuoso saturado (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (10:1 a 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,44.

(2-bromo-piridin-4-il)-metanol:

- 35 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), se disolvió 2-bromo-piridina-4-carbaldehído (904 mg, 4,86 mmoles) en MeOH (10 ml). Se agregó $NaBH_4$ (236 mg, 5,99 mmoles) en porciones a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,22. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+ = 188,33$.

40 **2-bromo-4-(ter-butil-dimetil-silaniloxi metil)-piridina:**

- 45 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), se disolvió (2-bromo-piridin-4-il)-metanol (780 mg, 4,15 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (21 ml). Se agregó cloruro de *ter*-butil dimetilsililo (688 mg, 4,56 mmoles) a 0 °C, seguido de imidazol (579 mg, 8,50 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó 10% de K_2CO_3 acuoso (10 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,80, Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+ = 302,29$.

1-[4-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-il]-etanona:

- 50 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), a una solución de 2-bromo-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina (1,04 g, 3,44 mmoles) en Et_2O seco (50 ml) se agregó *n*-BuLi (1,60 ml de una solución 2,5M en hexanos, 3,96 mmoles) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó luego durante 1 h a -78 °C antes de agregar por goteo *N,N*-dimetil acetamida (0,64 ml, 6,88 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 10 min. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), las capas se separaron y la capa se extrajo con Et_2O (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (20:1 a 5:1 de hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,64. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+ = 265,84$.

60 **4-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridina:**

En un matraz de fondo redondo secado a llama equipado con una barra agitadora magnética y un aparato Dean-Stark bajo atmósfera inerte (N_2), una solución de 1-[4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-il]-etanona (1,78 g, 6,71 mmoles) en etilen glicol (7,14 ml, 127,95 mmoles) se trató con ortoformiato de trimetilo (1,50 ml, 13,67 mmoles)

seguido de LiBF₄ (128 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante la noche. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con EA (50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (20:1 a 1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,50, Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,91 min, [M+H]⁺ = 310,40.

[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-4-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridina (840 mg, 2,71 mmol) en THF seco (15 ml), se trató a 0 °C con TBAF (4,70 ml de una solución 1M en THF, 4.70 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluyó luego con EA (10 ml), se lavó con salmuera (3 × 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (5:1 a 1:3 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,10, Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,33 min; [M+H]⁺ = 196,54.

Éster 2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-4-ilmetílico de ácido metansulfónico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-4-il]-metanol (530 mg, 2,72 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,50 ml, 3,56 mmoles) seguido de DMAP (34 mg, 0,27 mmol) y Ms-Cl (0,27 ml, 3,46 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se apagó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (5:1 a 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color castaño claro. TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,36.

2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-4-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-piridina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster 2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-4-ilmetílico de ácido metansulfónico (303 mg, 1,11 mmol) en DMF (2,0 ml) se agregó a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (115 mg, 1,01 mmol) en DMF (2,0 ml) pre-tratada durante 30 min con DIPEA (0,35 ml, 2,02 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguid o de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (5:1 a 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido: TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,20, Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,77 min, [M+H]⁺ = 292,24.

2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-4-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-4-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-piridina (145 mg, 0,50 mmol), hierro en polvo (84 mg, 1,49 mmol) y NH₄Cl (134 mg, 2,49 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 75 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (10 ml) seguido de NaOH 1N, (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,54 min; [M+H]⁺ = 261,78.

2-(4-bromo-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-(4-bromo-2-tienil)etan-1-ona (2,00 g, 9,75 mmoles) en etilen glicol (10,7 ml) se trató con ortoformiato de trimetilo (2,14 ml, 19,51 mmoles) seguido de LiBF₄ (150 mg, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante la noche. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con EA (20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 × 20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (20:80 EA-Hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. TLC: rf (20:80 EA-Hept) = 0,50, Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,99 min.

[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-3-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), a una solución de 2-(4-bromo-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano (1,00 g, 4,01 mmoles) en Et₂O (36,0 ml) a -78 °C se agregó por goteo *n*-BuLi (2,5 ml de una solución 1,6M en hexano, 4,00 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó luego a -78 °C durante 15 min antes de agregar por goteo DMF (3,1 ml, 40,14 mmoles). El baño refrigerante se removió y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se agregó NaH₄Cl acuoso saturado (40 ml) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar 5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-3-carbaldehído crudo en forma de un aceite de color amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,84 min. El técnico crudo se disolvió bajo atmósfera inerte (N₂) en MeOH (9,98 ml) y se trató a 0 °C, en porciones, con NaBH₄ (284 mg, 7,21 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (16 ml) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (50:50 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. TLC: rf (50:50 EA-Hept) = 0,21. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,71 min; [M+H]⁺ = 201,49.

2-(4-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-3-il]-metanol (460 mg, 2,30 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (4,6 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,42 ml, 2,99 mmol) seguido de DMAP (28 mg, 0,23 mmol) y Ms-Cl (0,21 ml, 2,76 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (4:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un compuesto de color amarillo. TLC: rf (1:4 EA-Hept) = 0,35.

2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-3-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-(4-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano (230 mg, 1,05 mmol) en DMF (1,5 ml) se agregó a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (100 mg, 0,88 mmol) en DMF (1,5 ml) pre-tratado durante 30 min con DIPEA (0,30 ml, 1,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido: TLC: rf (2:1 hept-EA) = 0,47. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,98 min.

2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-3-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-3-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (50 mg, 0,17 mmol), hierro en polvo (29 mg, 0,51 mmol) y NH₄Cl (46 mg, 0,84 mmol) en una mezcla de EtOH (1,0 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 85 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (10 ml) seguido de NaOH 1N (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,78 min; [M+H]⁺ = 267,28.

Éster etílico de ácido 5-(ter-butil-dimetil-silanioximetil)-isoxazol-3-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), éster etílico de ácido 5-hidroximetil-isoxazol-3-carboxílico comercialmente obtenible (5,00 g, 26,29 mmoles) se disolvió en THF seco (200 ml). Se agregó cloruro de *ter*-butildimetilsililo (4,04 g, 26,82 mmoles) a temperatura ambiente seguido de imidazol (1,97 g, 28,92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (150 ml) seguido de EA (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EA (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (9:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.: TLC: rf (9:1 hept-EA) = 0,37. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,14 min; [M+AcCN+H]⁺ = 327,51.

[5-(ter-butil-dimetil-silanioximetil)-isoxazol-3-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster etílico de ácido 5-(*ter*-butil-dimetil-silanioximetil)-isoxazol-3-carboxílico (5,77 g, 20,22 mmol) en THF (200 ml) se trató a -78 °C con DiBAL-H (40,00 ml de una solución 1M en THF, 40,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h antes de dejarla calentarse hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre sal de Rochelle (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La capa acuosa se extrajo con EA (2 × 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (70:30 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: TLC: rf (70:30 hept-EA) = 0,28. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,99 min; [M+H]⁺ = 244,35.

5-(ter-butil-dimetil-silanioximetil)-isoxazol-3-carbaldehído:

En un matraz de fondo redondo, secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [5-(*ter*-butil-dimetil-silanioximetil)-isoxazol-3-il]-metanol (2,94 g, 12,08 mmoles) en AcCN (120,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (8,17 g, 84,56 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente antes de filtrarla a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: TLC: rf (9:1 hept-EA) = 0,32. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,92 min.

1-[5-(ter-butil-dimetil-silanioximetil)-isoxazol-3-il]-etanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 5-(*ter*-butil-dimetil-silanioximetil)-isoxazol-3-carbaldehído (1,74 g, 7,22 mmoles) en CH₂Cl₂ (72,0 ml) se trató a 0 °C con trimetilaluminio (22,0 ml de una solución 1M en heptano, 22,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó luego a 0 °C durante 50 min. Luego se agregó CH₂Cl₂ (80,0 ml) seguido de NH₄Cl acuoso saturado (80 ml). La mezcla se trató luego con HCl 1N (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro: TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,32. condiciones LC-MS- 02: t_R = 1,01 min, [M+H]⁺ = 258,41.

1-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-isoxazol-3-il]-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-isoxazol-3-il]-etanona (1,79 g, 6,95 mmol) en AcCN (70,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (3,36 g, 34,77 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente antes de filtrarla a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,13 min.

1-(5-hidroximetil-isoxazol-3-il)-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-isoxazol-3-il]-etanona (1,99 g, 7,79 mmoles) en etilen glicol (8,69 ml) se trató con ortoformiato de trimetilo (1,71 ml, 15,58 mmoles) seguido de LiBF₄ (146 mg, 1,56 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante la noche. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con EA (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (40:60 EA-Hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (40:60 EA-Hept) = 0,25. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,54 min.

1-[5-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-isoxazol-3-il]-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-(5-hidroximetil-isoxazol-3-il)-etanona (262 mg, 1,86 mmol) en CH₂Cl₂ seco, (2,6 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,34 ml, 2,41 mmoles) seguido de DMAP (23 mg, 0,19 mmol) y Ms-Cl (0,17 ml, 2,23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar 1-(5-clorometil-isoxazol-3-il)-etanona cruda en forma de un aceite de color amarillo pálido. En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de esta 1-(5-clorometil-isoxazol-3-il)-etanona cruda en DMF (3,0 ml) se agregó a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (210 mg, 1,84 mmoles) en DMF (3,0 ml) pre-tratada durante 30 min con DIPEA (0,63 ml, 3,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (2:1 hept-EA) = 0,26. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,90 min.

2-[3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-isoxazol-5-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[5-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-isoxazol-3-il]-etanona (122 mg, 0,51 mmol) en etilen glicol (0,57 ml) se trató con ortoformiato de trimetilo (0,11 ml, 1,3 mmol) seguido de LiBF₄ (10 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante la noche. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (2 × 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (40:60 EA-Hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. TLC: rf (40:60 EA-Hept) = 0,26. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,89 min.

2-[3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-isoxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-[3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-isoxazol-5-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (95 mg, 0,34 mmol), hierro en polvo (57 mg, 1,01 mmol) y NH₄Cl (91 mg, 1,69 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 85 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (10 ml) seguido de NaOH 1N (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,66 min; [M+H]⁺ = 252,34.

Éster isopropílico de ácido 5-(3-isopropoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 5-(3-hidroximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,912 mmol) a 0 °C en DMF (2,5 ml) se trató con NaH (239 mg, 5,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 45 min. Se agregó 2-yodopropano (0,93 ml, 9,12 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta su terminación. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo la capa acuosa dos veces con EA (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (1:1 Hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (1:1 Hept-EA) = 0,45. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,05 min, [M + H]⁺ = 304,28.

Acido 5-(3-isopropoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster isopropílico de ácido 5-(3-isopropoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico (78 mg, 0,26 mmol) en THF (2,5 ml) se trató con NaOH 1N (1,3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h y luego se acidificó con HCl 1N, se extrajo dos veces con EA (2 × 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,87 min, [M+AcCN+H]⁺ = 303,18.

Éster isopropílico de ácido 5-[3-(2-isopropoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico:

5 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 5-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,86 mmol) en DMF (2,0 ml) se trató a 0 °C con NaH (112 mg, 2,57 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 45 min a 0 °C. Luego se agregó 2-yodopropano (0,44 ml, 4,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta su terminación. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), se extrajo con EA (2 × 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 20 ml) se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,49. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,06 min; [M+H]⁺ = 318,36.

(2-Bromo-tiazol-5-il)-metanol:

15 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se disolvió 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído comercialmente obtenible (2,100 g, 10,94 mmol) en MeOH (50 ml). Se agregó NaBH₄ (535 mg, 13,58 mmol) en porciones, a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,31. Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,56 min; [M+AcCN+H]⁺ = 234,84.

2-bromo-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol:

25 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se disolvió (2-bromo-tiazol-5-il)-metanol (2,17 g, 11,18 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). Se agregó cloruro de *ter*-butil dimetilsililo (1,85 g, 12,30 mmol) a 0 °C, seguido de imidazol (1,56 g, 22,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó 10% de K₂CO₃ acuoso (10 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (hept a 10:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. TLC: rf (2:1 hept-EA) = 0,80, Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,13 min; [M+H]⁺ = 307,90,

1-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-il]-etanona:

35 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-bromo-5-(*ter*-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol (3,00 g, 9,73 mmol) en Et₂O seco (20 ml) se agregó a una solución de *n*-BuLi (4,30 ml de una solución 2,5M en hexanos, 10,70 mmol) en Et₂O (50 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó luego durante 40 min a -78 °C antes de agregar por goteo *N,N*-dimetilacetamida (1,81 ml, 19,46 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -50 °C y se agitó a esta temperatura durante 20 min. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,80, Condiciones LC-MS 01: t_R = 1,09 min, [M+H]⁺ = 271,98.

[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-5-il]-metanol:

45 En un matraz de fondo redondo secado a llama equipado con barra agitadora magnética y un condensador, bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[5-(*ter*-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-il]-etanona (2,70 g, 9,95 mmol) en etilén glicol (10,68 ml, 191,48 mmol) se trató con ortoformiato de trimetilo (2,22 ml, 20,27 mmol) seguido de LiBF₄ (190 mg, 1,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 4 días. Se agregó Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 × 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar 3,50 g de un aceite de color castaño en forma de una mezcla de 5-(*ter*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol (TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,41, Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,11 min, [M+H]⁺ = 316,38) junto con [2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-5-il]-metanol (TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,13, Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,61 min, [M+H]⁺ = 202,47). Una solución de esta mezcla en THF seco (15 ml) se trató a 0 °C con TBAF (3,0 ml de una solución 1M en THF, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min. y a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA (10 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (5:1 → 1:3 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,20, Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,56 min; [M+H]⁺ = 201,92.

5-clorometil-2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol:

60 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-5-il]-metanol (560 mg, 2,78 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5,0 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,50 ml, 3,60 mmol) seguido de DMAP (34 mg, 0,28 mmol) y Ms-Cl (0,28 ml, 3,51 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (5:1 a 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,50, Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,81 min; [M+H]⁺ = 219,89.

2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-5-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 5-clorometil-2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol (339 mg, 1,54 mmoles) en DMF (2,0 ml) se agregó a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (160 mg, 1,40 mmol) en DMF (2,0 ml) pre-tratado durante 30 min con DIPEA (0,48 ml, 2,81 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h a 50 °C. Se agregó a gua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (5:1 a 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido: TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,39. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,89 min; [M+H]⁺ = 298,13.

2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-5-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (201 mg, 0,68 mmol), hierro en polvo (114 mg, 2,03 mmoles) y NH₄Cl (183 mg, 3,38 mmoles) en una mezcla de EtOH (3,0 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 75 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (10 ml), seguido de NaOH 1N (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: rf (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,2. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,68 min; [M+H]⁺ = 268,25.

1-oxazol-2-il-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de oxazol comercialmente obtenible (3,25 ml, 48,49 mmol) en THF seco (34 ml) a -15 °C se trató en un período de 30 min con cloruro de isopropil magnesio (24,2 ml de una solución 2,0M en THF, 48,49 mmoles) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10 °C. La mezcla de reacción se agitó luego durante 40 min a -15 °C antes de agregar por goteo N-metoxi-N-metilacetamida (4,12 ml, 38,79 mmoles) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó 20% de NH₄Cl (150 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:6 Et₂O-hexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color anaranjado. TLC: rf (4:6 Et₂O-hexano) = 0,27. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,47 min.

1-oxazol-2-il-etanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se disolvió 1-oxazol-2-il-etanona (446 mg, 4,01 mmoles) en MeOH (8,0 ml). Se agregó NaBH₄ (206 mg, 5,22 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó agua (16 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,33 min.

2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se disolvió 1-oxazol-2-il-etanol (348 mg, 3,08 mmoles) en THF seco (15 ml). Se disolvió cloruro de ter-butildimetilsililo (580 mg, 3,85 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de imidazol (262 mg, 3,85 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (2 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente fue removido bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:4 Et₂O-hexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (1:4 Et₂O-hexano) = 0,39. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,08 min, [M+H]⁺ = 228,48

2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-carbaldehído:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol (733 mg, 3,22 mmoles) en THF seco (16 ml) a -78 °C se trató con t-butilitio (2,62 ml de una solución 1,6M en pentano, 4,19 mmoles) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción se agitó luego durante 1 h a -40 °C. Se agregó por goteo DMF (0,50 ml, 6,45 mmoles) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se agregó agua (30 ml) seguido de NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y EA (20 ml), se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EA (2 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (1:4 EA-Hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (1:4 EA-Hept) = 0,33. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,08 min, [M+H]⁺ = 256,38.

{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-il}-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se disolvió 2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-carbaldehído (457 mg, 1,79 mmoles) en MeOH (8,0 ml). Se agregó por goteo NaBH₄ (92 mg, 2,33 mmoles) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó agua (16 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,97 min, [M+H]⁺ = 258,32.

2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-clorometil-oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-il-metanol (455 mg, 1,77 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (4,5 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,32 ml, 2,30 mmoles) seguido de DMAP (22 mg, 0,18 mmol) y Ms-Cl (0,17 ml, 2,12 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar en una relación de 2:1 el compuesto del título. (Condiciones LC-MS 02: t_R = 1.13 min, [M+H]⁺ = 276,06) junto con éster 2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-il-metilico de ácido metansulfónico (Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,07 min, [M+H]⁺ = 336,45) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

2-[2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-clorometil-oxazol (247 mg, 0,89 mmol) en DMF (1,0 ml) se agregó a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (850 mg de una solución al 10% en acetona, 0,75 mmol) en DMF (1,0 ml) pre-tratado durante 30 min con DIPEA (0,26 ml, 1,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguido de EA (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (2:1 hept-EA) = 0,36. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1.11 min; [M+H]⁺ = 354,34.

2-[2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-[2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (100 mg, 0,28 mmol), hierro en polvo (48 mg, 0,85 mmol) y NH₄Cl (76 mg, 1,42 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 85 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (10 ml), seguido de agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ = 324,42.

(2-[2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico (47 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se trató a temperatura ambiente con HOBt (40 mg, 0,30 mmol), EDC (119 mg, 0,62 mmol), DMAP (8 mg, 0,06 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 2-[2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina (80 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de agua (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1.17 min, [M+H]⁺ = 495,54.

(2-[2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de (2-[2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico (120 mg, 0,24 mmol) en THF seco (2,1 ml) se trató a 0 °C con TBAF (0,48 ml de una solución 1M en THF, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. La mezcla se diluyó luego con EA (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (10 ml) seguido de salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma blanca. TLC: rf (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,19. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 381,23.

1-(2-bromo-tiazol-5-il)-etanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído comercialmente obtenible (1,80 g, 9,37 mmoles) en CH₂Cl₂ (70,0 ml) se trató a 0 °C con trimetil aluminio (46,0 ml de una solución 1M en heptano, 46 mmoles). La mezcla de reacción se agitó luego a 0 °C durante 45 min. Luego se agregó CH₂Cl₂ (100,0 ml) seguido de NH₄Cl acuoso saturado (100 ml). La mezcla se trató con HCl 1N (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,40, Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,70 min; [M+AcCN+H]⁺ = 249,17.

1-(2-bromo-tiazol-5-il)-etanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-(2-bromo-tiazol-5-il)-etanol (1,95 g, 9,37 mmoles) en AcCN (90,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (4,53 g, 46,86 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente antes de filtrarla a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,80 min.

2-bromo-5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama equipado con una barra agitadora magnética y un condensador bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-(2-bromo-tiazol-5-il)-etanona (2,20 g, 10,68 mmoles) en etilen glicol (11,46 ml, 205,53 mmoles) se trató con ortoformiato de trimetilo (2,39 ml, 21,76 mmoles) seguido de LiBF₄ (204 mg, 2,14 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 días. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con EA (50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (20:1 a 3:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,80, Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,84 min; [M+H]⁺ = 251,85.

5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-carbaldehído:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-bromo-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol (780 mg, 3,12 mmoles) en Et₂O seco (10 ml) se agregó a una solución de *n*-BuLi (1,25 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 3,13 mmoles) en Et₂O (10 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó luego durante 30 min a -78 °C antes de agregar por goteo DMF (0,29 ml, 3,78 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -20 °C y se agitó a esta temperatura durante 20 min. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (10 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (10:1 a 3:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,50, Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,78 min; [M+H]⁺ = 199,93.

[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), 5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-carbaldehído (555 mg, 2,79 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml). Se agregó en porciones a 0 °C, NaBH₄ (136 mg, 3,46 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,25. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,64 min; [M+H]⁺ = 202,48.

Éster 5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-metanol (560 mg, 2,78 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (5,0 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,50 ml, 3,60 mmoles) seguido de DMAP (34 mg, 0,28 mmoles) y Ms-Cl (0,28 ml, 3,51 mmoles). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (5:1 a 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,77 min; [M+H]⁺ = 279,88.

2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución éster 5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico (445 mg, 1,59 mmoles) en DMF (3,0 ml) se agregó una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (180 mg, 1,58 mmol) en DMF (3,0 ml) pre-tratada durante 30 min con DIPEA (0,54 ml, 3,16 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (5:1 a 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido: TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,39. Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,85 min; [M+H]⁺ = 297,91.

2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (220 mg, 0,74 mmol), hierro en polvo (125 mg, 2,22 mmol) y NH₄Cl (200 mg, 3,70 mmol) en una mezcla de EtOH (3,0 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 75 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (10 ml) seguido de NaOH 1N (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: rf (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,2. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,66 min.

(4-bromo-tiofen-2-il)-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), 4-bromo-tiofeno-2-carbaldehído (3,93 g, 20,57 mmol) comercialmente obtenible, se disolvió en THF (60,0 ml). Se agregaron en porciones NaBH₄ (892 mg, 22,63 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (2:1 hept-EA) = 0,38.

(4-bromo-tiofen-2-ilmetoxi)-ter-butil-dimetil-silano:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), (4-bromo-tiofen-2-il)-metanol (3,97 g, 20,57 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (50 ml). Se agregó cloruro de *ter*-butildimetilsililo (3,59 g, 22,63 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de imidazol (1,56 g, 22,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua, se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (100:1 hept-EA) = 0,44. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,21 min.

1-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiofen-3-il]-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), se agregó una solución de (4-bromo-tiofen-2-ilmetoxi)-ter-butil-dimetil-silano (3,07 g, 10,00 mmol) en Et₂O seco (10 ml) a una solución de *n*-butil litio (4,10 ml de una solución 2,5 M en hexano, 10,25 mmol) en Et₂O (40 ml) a -78 °C mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción se agitó luego durante 30 min a -78 °C. Se agregó por goteo *N,N*-dimetil-acetamida (1,20 ml, 12,91 mmoles) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó luego durante 1 h a -78 °C seguido de 1 h a temperatura ambiente. Se agregó NH₄Cl saturado, acuoso, las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con Et₂O (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (0:100 a 10:90 EA-Hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. TLC: rf (1:9 EA-Hept) = 0,30, Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,15 min.

ter-butil-dimetil-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetoxi]-silano:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y un condensador bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiofen-3-il]-etanona (811 mg, 3,00 mmoles) en etilen glicol (3,5 ml, 62,76 mmoles) se trató con ortoformiato de trimetilo (0,66 ml, 6,02 mmoles) seguido de LiBF₄ (57 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. Se agregó Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (1:20 EA-Hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (1:10 EA-Hept) = 0,34. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,17 min; [M+H]⁺ = 315,22.

[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de *ter*-butil-dimetil-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetoxi]-silano (545 mg, 1,73 mmoles) en THF seco (5,0 ml) se trató a 0 °C con TBAF (2,6 ml de una solución 1M en THF, 2,60 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con EA (10 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (1:5 EA-Hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (1:1 EA-Hept) = 0,36. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,70 min.

2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-metanol (256 mg, 1,28 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5,0 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,23 ml, 1,64 mmoles) seguido de DMAP (16 mg, 0,13 mmol) y Ms-Cl (0,12 ml, 1,55 mmoles). Después de agitar a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar 2-(5-clorometil-tiofen-3-il)-2-metil-[1,3]ddioxolano crudo (TLC: rf (1:1 EA-Hept) = 0,61). Una solución del técnico crudo en DMF (3 ml) se trató a temperatura ambiente con una solución de (4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (124 mg, 1,07 mmoles) en DMF (2,0 ml) pre-tratado durante 30 min con DIPEA (0,40 ml, 2,34 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante dos semanas a temperatura ambiente. Se agregó agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (hept a 1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,48.

2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 1-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-4-nitro-1H-pirazol (115 mg, 0,39 mmol), hierro en polvo (65 mg, 1,16 mmoles) y NH₄Cl (106 mg, 1,97 mmoles) en una mezcla de EtOH (3,0 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 75 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: TLC: rf (EA) = 0,63. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,76 min; [M+H]⁺ = 267,09.

Éster etílico de ácido (E)-2-estiril-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una suspensión de 3-fenil-acrilamida (10,31 g, 67,95 mmoles) y NaHCO₃ (28,47 g, 339,73 mmoles) en THF (260 ml) se trató con éster etílico de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (13,04 ml, 88,33 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Se agregó nuevamente éster etílico de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (13,04 ml, 88,33 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró luego sobre celite y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (30 ml) y se

5 trató a 0 °C, por goteo, con anhídrido trifluoroacético (30,0 ml, 215,83 mmoles). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Na₂CO₃ saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con EA (3 × 150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (1:9 EA–Hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. TLC: rf (1:9 EA–Hept) = 0,1. Condiciones LC–MS 02: t_R = 1,01 min; [M+H]⁺ = 244,48.

Éster etílico de ácido 2-formil-oxazol-4-carboxílico:

10 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de NaIO₄ (3,21 g, 15,00 mmoles) en agua (26,0 ml) se agregó lentamente a una suspensión agitada vigorosamente, de gel de sílice (15,0 g) en acetona (60,0 ml). Luego la mezcla se concentró bajo presión reducida y el sólido grumoso se suspendió en CH₂Cl₂ y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (40,0 ml) y la mezcla de reacción se trató a temperatura ambiente con éster etílico de ácido (E)-2-estiril-oxazol-4-carboxílico (1,22 g, 5,00 mmoles) e hidrato de RuCl₃ (82 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 30 min, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (1:9 a 1:2 EA–Hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. TLC: rf (3:2 EA–Hept) = 0,21. Condiciones LC–MS 02: t_R = 0,51 min; [M+H₂O+H]⁺ = 188,50,

Éster etílico de ácido 2-hidroximetil-oxazol-4-

20 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), éster etílico de ácido 2-formil-oxazol-4-carboxílico (272 mg, 1,61 mmol) se disolvió en EtOH (5,0 ml). Se agregó, en porciones, NaBH₄ (112 mg, 2,84 mmoles) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó NH₄Cl saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con EA (5 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. TLC: rf (EA) = 0,50, Condiciones LC–MS 02: t_R = 0,58 min; [M+H]⁺ = 172,03.

Éster etílico de ácido 2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carboxílico:

25 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), éster etílico de ácido 2-hidroximetil-oxazol-4-carboxílico (275 mg, 1,61 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (5,0 ml). Se agregó cloruro de ter-butil dimetilsililo (510 mg, 3,22 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de imidazol (221 mg, 3,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó agua, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (1:20 a 1:9 EA–Hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (9:1 hept–EA) = 0,15. Condiciones LC–MS 02: t_R = 1,10 min; [M+H]⁺ = 286,38.

2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carbaldehído:

35 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster etílico de ácido 2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carboxílico (283 mg, 0,99 mmoles) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se trató a –78 °C con DiBAL (1,85 ml de una solución 1M en tolueno, 1,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a –78 °C. Se agregaron MeOH (70 µL) y H₂O (100 µL) la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (1:1 hept–EA) = 0,61. Condiciones LC–MS 02: t_R = 1,03 min; [M+H₂O+H]⁺ = 260,50,

40 **1-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanol:**

45 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carbaldehído (223 mg, 0,92 mmol) en CH₂Cl₂ (8,0 ml) se trató a 0 °C con trimetil aluminio (2,50 ml de una solución 2M en tolueno, 5,00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó luego a 0 °C durante 45 min. Luego se agregó NH₄Cl saturado acuoso y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. TLC: rf (1:1 hept–EA) = 0,32. Condiciones LC–MS 02: t_R = 0,97 min, [M+H]⁺ = 258,30,

1-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanona:

50 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanol (193 mg, 0,75 mmol) en AcCN (5,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (362 mg, 3,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente antes de filtrarla a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. TLC: rf (1:1 hept–EA) = 0,69. Condiciones LC–MS 02: t_R = 1,04 min, [M+H]⁺ = 255,84.

1-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-etanona:

60 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanona (192 mg, 0,75 mmol) en THF seco (5,0 ml) se trató a temperatura ambiente con TBAF (1,1 ml de una solución solución 1M en THF seco, 1,10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluyó luego con EA (10 ml), se lavó con salmuera (3 × 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (1:1 a 2:1 EA–Hept) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. TLC: rf (EA) = 0,37. Condiciones LC–MS 02: t_R = 0,34 min, [M+H]⁺ = 142,46.

Éster 4-acetil-oxazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 1-[2-(2-hidroximetil-oxazol-4-il)-etanona (75 mg, 0,53 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5,0 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,10 ml, 0,71 mmol) seguido de DMAP (6 mg, 0,05 mmol) y Ms-Cl (0,05 ml, 0,66 mmoles). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. TLC: rf (EA) = 0,63. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,64 min; [M+H]⁺ = 220,22.

1-[2-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-oxazol-4-il]-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster 4-acetil-oxazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico (116 mg, 0,53 mmol) en DMF (3,0 ml) se agregó a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (62 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,0 ml) pre-tratado durante 30 min con DIPEA (0,20 ml, 1,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (3:1 a 1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,49. Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,76 min.

1-[2-(4-amino-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-oxazol-4-il]-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 1-[2-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-oxazol-4-il]-etanona (48 mg, 0,20 mmol), hierro en polvo (34 mg, 0,61 mmol) y NH₄Cl (54 mg, 1,01 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 75 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color castaño. TLC: rf (EA) = 0,40, Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,54 min; [M+H]⁺ = 208,44.

(2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (34 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se trató a temperatura ambiente con HOBt (25 mg, 0,19 mmol), EDC (74 mg, 0,38 mmol), DMAP (5 mg, 0,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina (50 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de agua (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color castaño. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,22 min, [M+H]⁺ = 527,5.

(2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de (2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (110 mg, 0,21 mmol) en THF seco (2,1 ml) se trató a 0 °C con TBAF (0,42 ml de una solución 1M en THF, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. La mezcla se diluyó luego con EA (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (10 ml) seguido de salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color anaranjado. TLC: rf (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,21. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,94 min; [M+H]⁺ = 412,86.

(2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico (34 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se trató a temperatura ambiente con HOBt (25 mg, 0,19 mmol), EDC (74 mg, 0,38 mmol), DMAP (5 mg, 0,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina (50 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de agua (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color castaño. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,23 min, [M+H]⁺ = 523,56.

(2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de (2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico (109 mg, 0,21 mmol) en THF seco (2,0 ml) se trató a 0 °C con TBAF (0,41 ml de una solución 1M en THF, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. La mezcla se diluyó luego con EA (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (10 ml) seguido de salmuera (3 x 10 ml), se secó

sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo con FC (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,23. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,95 min; [M+H]⁺ = 409,78.

(2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (37 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se trató a temperatura ambiente con HOBt (25 mg, 0,19 mmol), EDC (74 mg, 0,38 mmol), DMAP (5 mg, 0,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina (50 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de agua (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente fue removido bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color castaño. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,24 min, [M+H]⁺ = 542,92.

{2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido (3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de (2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (106 mg, 0,20 mmol) en THF seco (1,9 ml) se trató a 0 °C con TBAF (0,39 ml de una solución 1M en THF, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. La mezcla se diluyó luego con EA (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (10 ml) seguido de salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. TLC: rf (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,22. Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,93 min; [M+H]⁺ = 428,97.

(2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico (31 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se trató a temperatura ambiente con HOBt (25 mg, 0,19 mmol), EDC (74 mg, 0,38 mmol), DMAP (5 mg, 0,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina (50 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de agua (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente fue removido bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color castaño. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,20 min, [M+H]⁺ = 509,55.

{2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de (2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico (100 mg, 0,20 mmol) en THF seco (1,9 ml) se trató a 0 °C con TBAF (0,39 ml de una solución 1M en THF, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. La mezcla se diluyó luego con EA (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (10 ml) seguido de salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,21. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,92 min; [M+H]⁺ = 395,35.

(2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico (44 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se trató a temperatura ambiente con HOBt (25 mg, 0,19 mmol), EDC (74 mg, 0,38 mmol), DMAP (5 mg, 0,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina (50 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de agua (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el solvente fue removido bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color castaño. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,25 min, [M+H]⁺ = 593,58.

{2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de (2-{2-[1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazol-5-ilmetil}-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico (122 mg, 0,21 mmol) en THF seco (2,0 ml) se trató a 0 °C con TBAF (0,41 ml de una solución 1M en THF, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. Luego se diluyó la mezcla con EA (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (10 ml) seguido de salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (19:1

CH₂Cl₂-MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. TLC: rf (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,26. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,01 min; [M+H]⁺ = 479,03.

[2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-metanol:

5 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster etílico de ácido 2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carboxílico (830 mg, 2,91 mmoles) en THF (15,0 ml) se trató a 0 °C con DiBAL (11,6 ml de una solución 1M en tolueno, 11,60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó luego con EA (5, 0 ml), se agregó sal de Rochelle (20,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. TLC: rf (EA) = 0,59. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,94 min; [M+H]⁺ = 244,46.

Éster 2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetílico de ácido metansulfónico:

15 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de [2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-metanol (500 mg, 2,05 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10,0 ml) se trató a 0 °C con Et₃N (0,37 ml, 2,65 mmoles) seguido de DMAP (25 mg, 0,20 mmol) y Ms-Cl (0,20 ml, 2,54 mmoles). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,50, Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,05 min; [M+H]⁺ = 322,25.

20 **2-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:**

25 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster 2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetílico de ácido metansulfónico (651 mg, 2,02 mmoles) en DMF (3,0 ml) se agregó a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (210 mg, 1,84 mmoles) en DMF (3,0 ml) pre-tratada durante 30 min con DIPEA (0,63 ml, 3,68 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (5:1 a 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,30, Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,10 min; [M+H]⁺ = 340,47.

30 **2-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:**

35 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (103 mg, 0,30 mmol), hierro en polvo (51 mg, 0,91 mmol) y NH₄Cl (82 mg, 1,52 mmol) en una mezcla de EtOH (3,0 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 75 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en CH₂Cl₂ (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. TLC: rf (19:1 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,20, Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,96 min; [M+H]⁺ = 310,46.

Éster 2-cloro-bencílico de ácido {2-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-carbámico:

40 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina (93 mg, 0,30 mmoles) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se trató con DIPEA (0,08 ml, 0,48 mmol) seguido de cloroformiato de 2-clorobencilo (0,06 ml, 0,39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se agregó agua (5,0 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (9:1 a 1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color anaranjado. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,27. Condiciones LC-MS 01: t_R = 1,11 min; [M+H]⁺ = 478,01.

Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-hidroximetil-oxazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico:

50 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster 2-clorobencílico de ácido {2-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-carbámico (144 mg, 0,30 mmol) en THF seco (3,0 ml) se trató a 0 °C con TBAF (0,46 ml de una solución 1M en THF, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EA (3 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se separaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. TLC: rf (EA) = 0,25. Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,82 min; [M+H]⁺ = 363,90,

Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-dihidroximetil-oxazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico

60 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-dihidroximetil-oxazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico (37 mg, 0,10 mmol) en AcCN (3,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (49 mg, 0,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de filtrarlo a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un TLC: rf (EA) = 0,48. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,83 min; [M+H]⁺ = 380,69.

Éster 2-cloro-bencílico de ácido {2-[2-(1-hidroxi-etil)-oxazol-4-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-carbámico:

En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-dihidroximetil-oxazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico (19 mg, 0,05 mmoles) en THF (1,0 ml) se trató a -65 °C con bromuro de metil magnesio (0,15 ml de una solución 1M en THF, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a -65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó luego lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 45 min. Luego se agregó NH₄Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo se purificó con FC (EA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. TLC: rf (EA) = 0,30, Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,89 min, [M+H]⁺ = 378,30,

Ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propiónico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales F, G y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,82 min; [M+H]⁺ = 234,10,

Ácido 5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

15 Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-(3,5-dimetil-fenil)-3-oxo-propiónico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales F, G y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,89 min; [M+H]⁺ = 232,12

Ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-(3-fluor-fenil)-3-oxo-propiónico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales F, G y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,83 min; [M+H]⁺ = 222,14.

Ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:

20 Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-oxo-3-m-tolil-propiónico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales F, G y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,85 min; [M+H]⁺ = 218,46.

Ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

25 Preparado a partir de ácido 3-cloro-benzoico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales K, F, G y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺ = 238,06.

Ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico, siguiendo consecutivamente los procedimientos generales F, G y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,76 min; [M+H]⁺ = 204,03.

Ácido 2-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

30 Preparado a partir de ácido 3-trifluormetil-benzoico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales K, F, G y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺ = 272,05.

Ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de ácido 3-trifluorometoxi-benzoico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales K, F, G y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,93 min; [M+H]⁺ = 288,06.

Ácido 2-metil-5-o-tolil-oxazol-4-carboxílico:

35 Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-oxo-3-o-tolil-propiónico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales F, G y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,83 min; [M+H]⁺ = 218,16.

Ácido 5-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

40 Preparado a partir de ácido 3-trifluormetil-benzoico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales K, J, I, H y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,89 min; [M+AcCN+H]⁺ = 298,92.

Ácido 5-(4-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de ácido 4-cloro-benzoico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales K, J, I, H y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,85 min; [M+AcCN+H]⁺ = 264,87.

Ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

45 Preparado a partir de ácido 3-trifluorometoxi-benzoico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales K, J, I, H y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,91 min; [M+AcCN+H]⁺ = 314,98.

Ácido 5-(3-metoxi-4-metil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de ácido 3-metoxi-4-metil-benzoico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales K, J, I, H y E. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,86 min; [M+H]⁺ = 234,11.

Acido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de ácido 4-fluor-benzoico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **K, J, I, H y E**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,80$ min; $[M+AcCN+H]^+ = 249,04$.

Acido 5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:

- 5 Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-oxo-3-m-tolil-propiónico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **J, I, H y E**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 204,17$.

Acido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propiónico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **J, I, H y E**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 220,13$.

Acido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

- 10 Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **J, I, H y E**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 218,19$.

Acido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **J, I, H y E**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 230,17$.

Acido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

- 15 Preparado a partir de ácido 3-fluor-benzoico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **K, J, I, H y E**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,80$ min; $[M+AcCN+H]^+ = 249,09$.

Acido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de ácido 3-cloro-benzoico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **K, J, I, H y E**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,85$ min; $[M+AcCN+H]^+ = 265,23$.

- 20 **Acido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

Preparado a partir de ácido 3-dimetilamino-benzoico, siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **M y E**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+ = 233,36$.

Acido 5-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico:

- 25 Preparado a partir de ácido 3-(2-hidroxi-etil)-benzoico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **M y E**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+ = 234,36$.

Acido 5-[3-(2-metoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de éster metílico de ácido 5-[3-(2-metoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico siguiendo el procedimiento general **E**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 248,37$.

Acido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico:

- 30 Preparado a partir de 3-metil-benzaldehído siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **R, S y E**. Condiciones LC-MS 01: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 234,01$.

Acido 5-[3-(2-isopropoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de éster isopropílico de ácido 5-[3-(2-isopropoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico siguiendo el procedimiento general **E**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 275,6$.

- 35 **Acido 5-(3-fluor-fenil)-tiazol-4-carboxílico:**

Preparado a partir de 3-fluor-benzaldehído siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **R, T, U, V y E**. Condiciones LC-MS 01: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 224,38$.

Acido 2-metoximetil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

- 40 Preparado a partir de hidrato de DL-3-fenilserina siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **W, X** con ácido metoxiacético, **Y y Z**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 234,45$.

Acido 2-(2-metoxi-etil)-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de hidrato de DL-3-fenilserina siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **W, X** con ácido 3-metoxi-propiónico, **Y y Z**. Condiciones LC-MS 01: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 247,96$.

Acido 2-butil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de hidrato de DL-3-fenilserina, siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **W**, **X** con ácido pentanoico, **Y** y **Z**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 246,45$.

Acido 2-Isopropyl-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

- 5 Preparado a partir de Hidrato de DL-3-fenilserina siguiendo consecutivamente el procedimiento general **W**, **X** with isobutyric acid, **Y** and **Z**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 232,51$.

Acido 2-bencil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de hidrato de DL-3-fenilserina siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **W**, **X** con ácido fenil-acético, **Y** y **Z**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 220,18$.

- 10 **Acido 2-(ácido 2-ter-butoxicarboniletil)-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

Preparado a partir de hidrato de DL-3-fenilserina siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **W**, **X** con éster mono-ter-butílico de ácido succínico, **Y** y **Z**. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 318,32$.

Sal de litio de ácido 5-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-oxazol-4-carboxílico:

- 15 Preparado a partir de ácido 6-trifluorometil-piridina-2-carboxílico siguiendo consecutivamente los procedimientos generales **M** y **E** (usando LiOH). Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 259,12$.

Preparación de Ejemplos**Ejemplo 1:****2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

- 20 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de cualquiera de **B** o **C**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]amina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 377,99$.

Ejemplo 2:**(E)-N-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida:**

- 25 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de cualquiera de **B** o **C**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]amina y ácido (E)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 404,99$.

Ejemplo 3:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

- 30 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de cualquiera de **B** o **C**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]amina y ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 421,98$.

Ejemplo 4:**Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico:**

- 35 Siguiendo el procedimiento general **D** seguido de cualquiera de **B** o **C**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]amina y (2-cloro-fenil)-metanol.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 374,97$.

Ejemplo 5:**[2-(5-oxo-hexilo)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico :**

- 40 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-butil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]amina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 354,36$.

Ejemplo 6:**(E)-N-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-cloro-fenil)-acrilamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-(4-cloro-fenil)-acrílico.

5 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,7$ min; $[M+H]^+ = 371,11$.

Ejemplo 7:**(E)-N-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-trifluormetil-fenil)-acrilamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-(2-trifluormetil-fenil)-acrílico.

10 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+ = 405,19$.

Ejemplo 8:**(E)-N-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(3-trifluormetoxi-fenil)-acrilamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-(3-trifluormetoxi-fenil)-acrílico.

15 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+ = 421,12$.

Ejemplo 9:**(E)-N-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-o-tolil-acrilamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-o-tolil-acrílico.

20 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 351,18$.

Ejemplo 10:**(E)-N-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-4-fluor-fenil)-acrilamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-(2-cloro-4-fluor-fenil)-acrílico.

25 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,7$ min; $[M+H]^+ = 389,14$.

Ejemplo 11:**(E)-N-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-m-tolil-acrilamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-m-tolil-acrílico.

30 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+ = 351,22$.

Ejemplo 12:**(E)-N-[2-(5-Acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-p-tolil-acrilamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-p-tolil-acrílico.

35 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+ = 351,22$.

Ejemplo 13:**(E)-N-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-(4-metoxi-fenil)-acrílico.

40 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 367,18$.

Ejemplo 14:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 420,21$.

Ejemplo 15:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 446,17$.

Ejemplo 16:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina and 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico acid.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 410,17$.

Ejemplo 17:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(4-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 412,13$.

Ejemplo 18:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(*m*-tolil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 406,18$.

Ejemplo 19:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 462,1$.

Ejemplo 20:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico :**

35 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

40 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 426,14$.

Ejemplo 21:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-4-metil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-metoxi-4-metil-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 422,19$.

Ejemplo 22:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico :**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico

5 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+ = 396,18$.

Ejemplo 23:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(m-tolil)-oxazol-4-carboxílico.

10 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 392,19$.

Ejemplo 24:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

15 Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 408,22$.

Ejemplo 25:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido de ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 392,18$.

Ejemplo 26:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-trifluorometil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 460,16$.

Ejemplo 27:

30 **[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 476,12$.

Ejemplo 28:

35 **[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-o-tolil-oxazol-4-carboxílico :**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(o-tolil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+ = 406,2$.

Ejemplo 29:

40 **[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 406,19$.

Ejemplo 30:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 417,69$.

Ejemplo 31:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-Fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05b: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+ = 396,19$.

Ejemplo 32:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-Cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **L**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02b: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 411,88$.

Ejemplo 33:**[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 394,18$.

Ejemplo 34:**[2-(3-acetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-bencil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 388,29$.

Ejemplo 35:**Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(3-acetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico:**

30 Siguiendo el procedimiento general **D** (etapa **2**) seguido de **B**, a partir de 2-[3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-bencil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y 2-clorobencil cloroformiato.

Condiciones LC-MS 01: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 384,95$.

Ejemplo 36:**5-fenil-oxazol-4-carboxílico [2-(5,5-difluor-hexilo)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de ácido 2-(5,5-difluor-hexil)-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,09$ min; $[M+H]^+ = 376,26$.

Ejemplo 37:**[2-(5-metansulfonil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, a partir de 2-(5-metansulfonil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 413,84$.

Ejemplo 38:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico :**

5 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 421,37$.

Ejemplo 39:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 395,0$,

Ejemplo 40:**Éster 2-cloro-bencílico de ácido 2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico:**

15 Siguiendo el procedimiento general **D** (step 2) seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y 2-clorobencil-cloroformiato.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 391,9$.

Ejemplo 41:**Ester 2-cloro bencílico de ácido [2-(4-acetil-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico**

20 Siguiendo el procedimiento general **D** (etapa 2) seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y 2-clorobencil-cloroformiato.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 386,3$.

Ejemplo 42:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-[3-(2-metoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-[3-(2-metoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,00$ min; $[M+H_2O+H]^+ = 454,30$,

Ejemplo 43:**[2-(6-acetil-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico :**

30 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[6-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 01: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 388,95$.

Ejemplo 44:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico :**

35 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-metoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 01: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 421,95$.

Ejemplo 45:**[2-(2-acetil-tiazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico :**

40 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-4-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 394,81$.

Ejemplo 46:**[2-(4-acetil-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **N**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

5 Condiciones LC-MS 01: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 388,95$.

Ejemplo 47:**[2-(2-acetil-piridin-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-4-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

10 Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 389,64$.

Ejemplo 48:**Ester cloro-bencílico de ácido [2-(2-acetil-piridin-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico:**

Seguendo el procedimiento general **D** (step 2) seguido de **B**, a partir de 2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-piridin-4-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y 2-clorobencil-cloroformiato.

15 Condiciones LC-MS 01: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 385,93$.

Ejemplo 49:**[2-(5-acetil-tiofen-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-3-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

20 Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 394,0$.

Ejemplo 50:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

25 Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 422,18$.

Ejemplo 51:**[2-(3-acetil-isoxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **L** (con un tiempo de reacción de 3 semanas), a partir de 2-[3-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-isoxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

30 Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 379,2$.

Ejemplo 52:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-isopropoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-isopropoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

35 Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,04$ min; $[M+H_2O+H]^+ = 467,82$.

Ejemplo 53:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-[3-(2-isopropoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-[3-(2-isopropoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico.

40 Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,05$ min; $[M+H_2O+H]^+ = 481,98$.

Ejemplo 54:**[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 422,13$.

Ejemplo 55:**[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 442,03$.

Ejemplo 56:**[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 408,12$.

Ejemplo 57:**[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 408,12$.

Ejemplo 58:**[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 476,0$,

Ejemplo 59:**[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 412,05$.

Ejemplo 60:**[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 436,98$.

Ejemplo 61:**[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 427,95$.

Ejemplo 62:**2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 492,01$.

Ejemplo 63:**2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 412,01$.

Ejemplo 64:**2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 478,0$,

Ejemplo 65:

20 **2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,9$ min; $[M+H]^+ = 424,07$.

Ejemplo 66:

25 **2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-tiazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-fluor-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 411,85$.

Ejemplo 67:

30 **2-(2-acetil-tiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 01: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 394,94$.

Ejemplo 68:

35 **Éster 2-cloro-bencílico de ácido 2-(2-acetil-tiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico:**

Siguiendo el procedimiento general **D** seguido de **B**, a partir de 2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y (2-cloro-fenil)-metanol.

Condiciones LC-MS 01: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 391,9$.

Ejemplo 69:

40 **(E)-N-[2-(2-acetil-tiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[2-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrílico.

Condiciones LC-MS 01: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 421,90$,

Ejemplo 70:**[2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

5 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de {2-[2-(1-hidroxietil)-oxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico (60 mg, 0,16 mmol) en AcCN (1,6 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (114 mg, 1,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de ser filtrada a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EA (10 ml), se lavó con agua (10 ml), y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma blanca. Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,97 min; [M+H]⁺ = 379,06.

Ejemplo 71:**Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(5-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico:**

15 Siguiendo el procedimiento general **D** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y (2-cloro-fenil)-metanol.

Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,96 min; [M+H]⁺ = 391,92.

Ejemplo 72:**[2-(4-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,99 min; [M+H]⁺ = 393,92.

Ejemplo 73:**[2-(5-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,99 min; [M+H]⁺ = 394,94.

Ejemplo 74:**(E)-N-[2-(5-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluormetil-fenil)-acrilamida:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-(4-trifluormetil-fenil)-acrílico.

Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,03 min; [M+H]⁺ = 421,89.

Ejemplo 75:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido de ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: t_R = 0,95 min; [M+H]⁺ = 423,12.

Ejemplo 76:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ = 442,98.

Ejemplo 77:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: t_R = 0,90 min; [M+H]⁺ = 409,04.

Ejemplo 78:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 477,16$.

Ejemplo 79:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 413,12$.

Ejemplo 80:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+ = 438,13$.

Ejemplo 81:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 429,02$.

Ejemplo 82:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 492,95$.

Ejemplo 83:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 413,09$.

Ejemplo 84:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 479,04$.

Ejemplo 85:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

45 Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 425,02$.

Ejemplo 86:**(E)-N-[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluormetil-fenil)-acrilamida:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-(4-trifluormetil-fenil)-acrílico.

5 Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 422,04$.

Ejemplo 87:**(E)-N-[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-acrílico.

10 Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 438,02$.

Ejemplo 88:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

15 Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 439,04$.

Ejemplo 89:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

20 Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 427,00$,

Ejemplo 90:**[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico:**

25 Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 438,97$.

Ejemplo 91:**[2-(4-acetil-oxazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico :**

30 Seguendo el procedimiento general **A**, a partir de 1-[2-(4-amino-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-oxazol-4-il]-etanona y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 379,22$.

Ejemplo 92:

35 **[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metoximetil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metoximetil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 422,0$,

Ejemplo 93:

40 **[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metoximetil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-(2-metoxi-etil)-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 436,08$.

Ejemplo 94:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-butil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-butil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

5 Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+ = 433,99$.

Ejemplo 95:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-isopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

10 Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-isopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,10$ min; $[M+H]^+ = 420,42$.

Ejemplo 96:**(E)-N-[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-trifluormetil-fenil)-acrilamida:**

15 Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[4-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido (E)-3-(2-trifluormetil-fenil)-acrilico.

Condiciones LC-MS 05: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 422,02$.

Ejemplo 97:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-bencil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

20 Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-bencil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+ = 468,06$.

Ejemplo 98:**Éster ter-butílico de ácido 3-(4-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]carbamoil)-5-fenil-oxazol-2-il]-propiónico:**

25 Seguendo el procedimiento general **A** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-(2-ter-butoxicarboniletil)-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+ = 506,00$,

Ejemplo 99:

30 **[2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

35 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), una solución de {2-[2-(1-hidroxi-etil)-oxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (49 mg, 0,12 mmol) en AcCN (2,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO_2 (86 mg, 0,89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de ser filtrada a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EA (10 ml), se lavó con agua (10 ml), y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 410,85$.

Ejemplo 100:

40 **[2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:**

45 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), una solución de {2-[2-(1-hidroxi-etil)-oxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico (60 mg, 0,15 mmol) en AcCN (2,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO_2 (107 mg, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de ser filtrada a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EA (10 ml), se lavó con agua (10 ml), y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Condiciones LC-MS 02: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 407,07$.

Ejemplo 101:**[2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

5 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-[2-(1-hidroxi-etil)-oxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (54 mg, 0,13 mmol) en AcCN (1,5 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (91 mg, 0,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de ser filtrada a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EA (10 ml), se lavó con agua (10 ml), y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,06 min; [M+H]⁺ = 426,75.

Ejemplo 102:**[2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:**

15 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de {2-[2-(1-hidroxi-etil)-oxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico (44 mg, 0,11 mmol) en AcCN (1,5 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (81 mg, 0,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de ser filtrada a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EA (10 ml), se lavó con agua (10 ml), y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,01 min; [M+H]⁺ = 392,97.

Ejemplo 103:**[2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

25 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de {2-[2-(1-hidroxi-etil)-oxazol-5-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico (54 mg, 0,11 mmol) en AcCN (1,5 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (85 mg, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de filtrarla a través de Celite. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EA (10 ml), se lavó con agua (10 ml), y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Condiciones LC-MS 02: t_R = 1,09 min; [M+H]⁺ = 476,95.

Ejemplo 104:**Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-acetil-oxazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico:**

35 En un matraz de fondo redondo secado a llama, equipado con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de éster 2-cloro-bencílico de ácido {2-[2-(1-hidroxi-etil)-oxazol-4-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico (10 mg, 0,03 mmol) en AcCN (5,0 ml) se trató a temperatura ambiente con MnO₂ (13 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h antes de filtrarla a través de Celite. TLC: rf (EA) = 0,60, Condiciones LC-MS 02: t_R = 0,97 min; [M+H]⁺ = 376,04.

Ejemplo 105:**[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **Z1** seguido de **B**, a partir de 2-[5-(2-metil-[1,3]ddioxolan-2-il)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y sal de litio de ácido 5-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-oxazol-4-carboxílico.

45 Condiciones LC-MS 01: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺ = 446,99.

II Ensayos Biológicos**Ensayo *in vitro***

La actividad agonística del receptor de ALX de los compuestos de fórmula (I) se determina de acuerdo con el procedimiento experimental siguiente.

50 Procedimiento experimental:**Mediciones de calcio intracelular:**

55 Se cultivaron células que expresan el receptor humano recombinante ALX y la G_α (HEK293-hALXR-G_α16) hasta 80% de confluencia en un Medio de Cultivo (GM). Las células se desprendieron de las placas de cultivo con un buffer de disociación de células (Invitrogen, 13151-014), y se cosecharon por centrifugación a 1'000 rpm a temperatura ambiente durante 5 min en Buffer de Ensayo (AB) (partes iguales de Hank's BSS (Gibco, 14065-049) y DMEM sin Phemol Red (Gibco, 11880-028)). Después de 60 min. de incubación a 37°C bajo 5% de CO₂ en AB

5 suplementado con 1 μ M de Fluo-4 (AM) (TEFLABS.COM, 0152), 0,04 % (v/v) Pluronic F-127 (Molecular Probes, P6866), y 20 mM HEPES (Gibco, 15630-056), las células se lavaron y resuspendieron en AB. Luego se sembraron en placas de ensayo FLIPR de 384 receptáculos (Greiner, 781091) a 50'000 células en 70 μ l y se sedimentaron por centrifugación a 1.000 rpm durante 1 min. Se prepararon soluciones de stock de los compuestos de ensayo. Se prepararon soluciones de stock de los compuestos de ensayo, en una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyeron en serie en AB en las concentraciones requeridas para la activación de las curvas de respuesta a la dosis. Se usó WKYMVm (Phoenix Peptides) como agonista de referencia. Se usó un instrumento FLIPR384 (Molecular Devices) de acuerdo con las instrucciones convencionales del productor, agregando 4 μ l de compuesto de ensayo disueltos en 10 mM en DMSO y se diluyeron antes del experimento en buffer de ensayo para obtener la concentración final deseada. Los cambios de fluorescencia fueron monitoreados antes y después de la adición de los compuestos de ensayo a λ_{exc} =488 nm y λ_{em} =540 nm. Los valores de emisión pico por arriba del nivel de base, después de la adición de compuestos, fueron exportados después de la substracción de la línea de base. Los valores fueron normalizados a un control de alto nivel (compuesto WKYMVm, 10 nM de concentración final) después de la substracción del valor de la línea de base (adición AB). Se usó el programa XLfit 3,0 (IDBS) para ajustar los datos a un lugar único de la curva de respuesta a la dosis de la ecuación $(A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$ y para calcular los valores de CE₅₀.

10 Las actividades agonísticas (valores CE₅₀) de todos los compuestos ejemplificados están en el rango de 0,03–1850 nM con un promedio de 60 nM con respecto al receptor ALX. Las actividades agonísticas de los compuestos seleccionados se exhiben en la *Tabla 1*.

20 **Tabla 1**

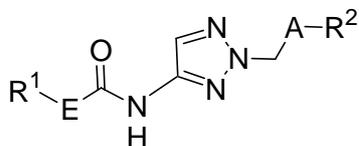
Compuesto	CE ₅₀ [nM]
Ejemplo 1: [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	1,8
Ejemplo 5: [2-(5-oxo-hexilo)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	1,6
Ejemplo 8: (E)-N-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida	1,2
Ejemplo 21: [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-4-metil-fenil)-oxazol-4-carboxílico	53
Ejemplo 26: [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico	2,0
Ejemplo 30: [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico	0,8
Ejemplo 33: [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	2,8
Ejemplo 35: Ester 2-cloro-bencílico de ácido [2-(3-acetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico	8,5
Ejemplo 36: [2-(5,5-difluor-hexilo)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	4,9
Ejemplo 37: [2-(5-metansulfonil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	24
Ejemplo 38: [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico	1,9

ES 2 369 813 T3

(cont.)	
Ejemplo 40: Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico	1,3
Ejemplo 41: Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(4-acetil-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico	21
Ejemplo 42: [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-[3-(2-metoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico	2,1
Ejemplo 43: [2-(6-acetil-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	203
Ejemplo 49: [2-(5-acetil-tiofen-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	57
Ejemplo 50: [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carboxílico	98
Ejemplo 71: Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(5-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico	23
Ejemplo 91: [2-(4-acetil-oxazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	0,7
Ejemplo 93: [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-(2-metoxi-etil)-5-fenil-oxazol-4-carboxílico	5,2
Ejemplo 99: [2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	8,1
Ejemplo 104: Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-acetil-oxazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico	1,4
Ejemplo 105: [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido	36

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),

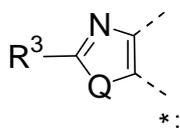


(I)

5 en la cual

A representa un grupo fenilo- o un heterociclilo, en el cual los dos sustituyentes están en una disposición 1,3; o **A** representa propan-1,3-diilo;

E representa *- alquilo C₁-C₄ -O-, -CH=CH- o



10 en la que los asteriscos indican el enlace que está ligado a **R**¹;

Q representa O o S;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₄ - alquilo C₁-C₄, bencilo o -CH₂CH₂C(O)OtBu;

R¹ representa un grupo piridilo o un grupo arilo, en el que dicho grupo está no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoralquilo C₁-C₄, fluoralcoxi C₁-C₄, di-[alquilo C₁-C₃]-amino y alcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₂; y

R² representa -CO-alquilo C₁-C₃, -CF₂- alquilo C₁-C₃, o -SO₂ alquilo C₁-C₃;

o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

20 **A** representa fenil-1,3-diilo, furan-2,5-diilo, oxazol-2,4-diilo, oxazol-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, tiofen-2,5-diilo, tiazol-2,4-diilo, tiazol-2,5-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,6-diilo o propan-1,3-diilo;

o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual

A representa furan-2,5-diilo, oxazol-2,4-diilo con **R**² unido en posición 2, oxazol-2,4-diilo con **R**² unido en posición 4, oxazol-2,5-diilo con **R**² unido en posición 2, tiofen-2,5-diilo o tiazol-2,4-diilo con **R**² unido en posición 4;

25 o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual

A representa furan-2,5-diilo o tiofen-2,5-diilo;

o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual

30 **A** representa propan-1,3-diilo;

o una sal de dicho compuesto.

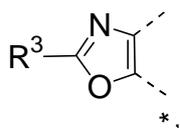
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual

E representa *- alquilo C₁-C₄-O- o -CH=CH-,

en el que el asterisco indica el enlace que está ligado a **R**¹;

35 o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **E** representa



en la que el asterisco indica el enlace que está ligado a R¹;

o una sal de dicho compuesto.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 7, en el cual

5 **R³** representa hidrógeno o metilo;

o una sal de dicho compuesto.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el cual

10 **R¹** representa fenilo, el cual está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, y dimetilamino;

o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el cual

R² representa -CO-alquilo C₁-C₃;

o una sal de dicho compuesto.

15 **11.** Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

(*E*)-*N*-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida;

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico; y

20 éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;

o una sal de dicho compuesto.

12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

[2-(5-oxo-hexilo)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

(*E*)-*N*-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-cloro-fenil)-acrilamida;

25 (*E*)-*N*-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-trifluorometil-fenil)-acrilamida;

(*E*)-*N*-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida;

(*E*)-*N*-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-*o*-tolil-acrilamida;

(*E*)-*N*-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-4-fluor-fenil)-acrilamida;

(*E*)-*N*-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-*m*-tolil-acrilamida;

30 (*E*)-*N*-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-*p*-tolil-acrilamida;

(*E*)-*N*-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida;

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;

35 [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-4-metil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
- 5 [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 10 [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*o*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- 15 [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(3-acetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(3-acetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- 20 [2-(5,5-difluor-hexilo)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-metansulfonil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(4-Acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- 25 Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(4-acetil-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-[3-(2-metoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(6-acetil-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 30 [2-(2-acetil-tiazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetil-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(2-acetil-piridin-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-acetil-piridin-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- [2-(5-acetil-tiofen-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico; y
- 35 [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico;
- o una sal de dicho compuesto.
- 13.** Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- [2-(3-acetil-isoxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- 40 [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-isopropoximetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-[3-(2-isopropoxi-etil)-fenil]-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;

- [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- 5 [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 10 [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 15 [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
- [2-(2-acetil-tiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- Ester 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-acetil-tiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- (*E*)-*N*-[2-(2-acetil-tiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluormetil-fenil)-acrilamida;
- [2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- 20 Ester 2-cloro-bencílico de ácido [2-(5-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico;
- [2-(4-acetil-tiofen-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(5-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- (*E*)-*N*-[2-(5-Acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluormetil-fenil)-acrilamida;
- [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
- 25 [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 30 [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(4-fluor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 35 [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- (*E*)-*N*-[2-(4-Acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-trifluormetil-fenil)-acrilamida;
- (*E*)-*N*-[2-(4-Acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida;
- [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- 40 [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico;

[2-(4-acetil-oxazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metoximetil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-(2-metoxi-etil)-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-butil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

5 [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-isopropyl-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

(E)-N-[2-(4-acetil-tiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-trifluorometil-fenil)-acrilamida;

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-bencil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;

Ester *ter*-butílico de ácido 3-{4-[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]carbamoil}-5-fenil-oxazol-2-il}-propiónico;

10 [2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

15 [2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;

[2-(2-acetil-oxazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;

Éster 2-cloro-bencílico de ácido [2-(2-acetil-oxazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-carbámico y

20 [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-amida de ácido 5-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-oxazol-4-carboxílico;

o una sal de dicho compuesto.

14. Como medicamento, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **15.** Una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.

30 **16.** Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la manufactura de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales mediadas por HIV, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloides; y para la modulación de respuestas inmunitarias.

35 **17.** Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, trastornos alérgicos, infecciones retrovirales mediadas por HIV, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, trastornos mediados por priones y trastornos mediados por amiloides; y para la modulación de respuestas inmunitarias.