(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 440 790**

(51) Int. Cl.:

C07D 263/48	(2006.01)	***A61P 31/18***	(2006.01)
C07D 413/06	(2006.01)		
C07D 417/06	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
A61K 31/421	(2006.01)		
A61K 31/422	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 37/08	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2010** **E 10730224 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013** **EP 2440536**

(54) Título: **Derivados de oxazol y tiazol como agonistas del receptor del ALX**

(30) Prioridad:

12.06.2009 WO PCT/IB2009/052526

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.01.2014

(73) Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

(72) Inventor/es:

BUR, DANIEL;
CORMINBOEUF, OLIVIER;
CREN, SYLVAINE;
GRISOSTOMI, CORINNA;
LEROY, XAVIER y
RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 440 790 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 oxazol y tiazol como agonistas del receptor del ALX

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

ALXR (alias Receptor de Lipoxina A4, FPRL1, FPR2; divulgado en el documento WO2003/082314 como la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 1 y la secuencia de aminoácidos en la secuencia SEQ ID NO: 2) es un miembro de familia del receptor acoplado a la proteína G. Se ha descubierto que ALXR media en la movilización del calcio en respuesta a una elevada concentración del péptido formil-metionina-leucil-fenilalanina. Adicionalmente, se ha descubierto que un metabolito lípido, lipoxina A4 (LXA4), y sus análogos, se unen a ALXR con elevada afinidad y aumentan la producción de ácido araquidónico y la activación de la proteína G en células transfectadas con ALXR (Chiang y col., Pharmacol. Rev., 2006, 58, 463-487). Los efectos de LXA4 se han evaluado en una variedad de modelos animales de enfermedades; y se ha demostrado que LXA4 tiene potentes actividades antiinflamatorias y pro-resolutivas. Los modelos de la enfermedad donde LXA4, o sus derivados, o sus análogos estables. demostraron actividades *in vivo* son por ejemplo la inflamación cutánea, bolsa de aire dorsal, lesión isquémica por reperfusión, peritonitis, colitis, nefritis mesangioproliferativa, pleuritis, asma, fibrosis quística, sepsia, lesión en la córnea, angiogénesis, periodontitis, hiperalgesia inducida por carragenato, y enfermedad de injerto contra hospedador (GvHD) (Schwab y Serhan, Current Opinion in Pharmacology, 2006, 414-420). ALXR también se ha identificado como un receptor funcional para diferentes péptidos, incluyendo un fragmento de la proteína priónica, un péptido derivado de la cepa gp120 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1LAI , y del beta amiloide 1-42 (Ab42) (para una revisión, Le y col., Protein Pept Lett., 2007, 14, 846-853), y se ha sugerido que participa en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA) en algunos aspectos importantes (Yazawa y col., FASEB J., 2001, 15, 2454-2462). La activación de ALXR sobre macrófagos y células microgliales inicia una cascada de señalización mediada por proteína G que aumenta la migración celular direccional, la fagocitosis, y la liberación de los mediadores. Estos eventos pueden representar el reclutamiento de linfocitos mononucleares en la proximidad de las placas seniles en las áreas enfermas del cerebro con EA donde Ab42 se produce en exceso y se acumula. Aunque la acumulación de leucocitos en los emplazamientos de la lesión tisular se puede considerar una respuesta innata del hospedador destinada al aclaramiento de agentes perjudiciales, los fagocitos monucleares activados también liberan una variedad de sustancias tales como aniones superóxido que pueden ser tóxicos para las neuronas. De esta manera, ALXR puede mediar las respuestas proinflamatorias suscitadas por Ab42 en el cerebro con EA y agravar la progresión de la enfermedad. También se ha informado que la humanina (HN), un péptido de capacidades neuroprotectoras, comparte el ALXR humano con Ab42 en los fagocitos monucleares y líneas celulares neuronales y se ha sugerido que la actividad neuroprotectora de la HN se puede atribuir a su ocupación competitiva del ALXR (Ying y col., J. Immunol., 2004, 172, 7078-7085).

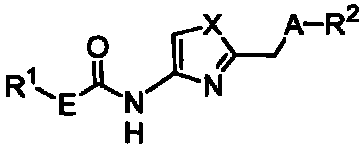
Las propiedades biológicas de los agonistas del ALXR incluyen, pero no se limitan a, migración/activación de células monocitos/macrófagos/microglía/dendríticas, migración/activación de neutrófilos, regulación de la activación de linfocitos, proliferación y diferenciación, regulación de la inflamación, regulación de la producción y/o la liberación de citoquinas, regulación de la producción y/o la liberación de mediadores proinflamatorios, regulación de la reacción inmune.

La presente invención proporciona derivados de oxazol y tiazol, que son agonistas no péptidos de los receptores de ALX humanos. Los compuestos son útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades, que responden a la modulación del receptor ALX tales como enfermedades inflamatorias, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones por retrovirus mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por el amiloide (especialmente la enfermedad de Alzheimer); además, son útiles para prevenir o tratar enfermedades autoinmunes y para la modulación de respuestas inmunes (especialmente las suscitadas por vacunación).

Los derivados de aminopirazol y aminotriazol como agonistas del receptor ALX se han descrito en los documentos WO2009/077954 y WO2009/077990, respectivamente.

Se presentan a continuación varias realizaciones de la invención:

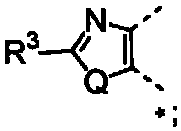
1) La presente invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de fórmula (I),



(I)

en la que

A representa un fenilo o un grupo heterociclilo, en el que los dos puntos de unión de dichos grupos están en una disposición 1,3; o **A** representa propano-1,3-diilo;
E representa *alquilo-(C_1-C_4)-O-, -CH=CH- o



en la que el asterisco indica el enlace que está unido a $\mathbf{R}^1$;
Q representa O o S;
$\mathbf{R}^3$ representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o ciclopropilo,
$\mathbf{R}^1$ representa un grupo arilo, dicho grupo está no sustituido, monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo C_1-C_4, fluoroalcoxi (C_1-C_4) y dialquil-[(C_1-C_3)]-amino;
$\mathbf{R}^2$ representa halógeno, -CO-alquilo (C_1-C_3), -CF_2alquilo (C_1-C_3) o -SO_2-alquilo (C_1-C_3) (especialmente -CO-alquilo (C_1-C_3) o -CF_2-alquilo (C_1-C_3)); y
X representa O o S;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación (1) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en el doble enlace pueden estar presentes en la configuración (*Z*)- o (*E*) salvo que se indique otra cosa. Los compuestos de fórmula (I) pueden es este modo presentarse como mezclas de estereoisómeros o preferiblemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de una forma conocida por el experto en la técnica.

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

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diferentes restos químicos de los compuestos de acuerdo con la invención y está previsto que se apliquen de manera uniforme durante la totalidad de la memoria descriptiva y las reivindicaciones salvo que, de otra forma, una definición incluida proporcione una definición más amplia o más restringida.

El término “alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alquilo (C_xC_y)" (siendo cada uno de x e y un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C_1-C_4) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

En el caso en que "$\mathbf{R}^3$" representa "alquilo (C_1-C_4)" el término significa (grupos alquilo C_1-C_4) tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Son preferidos metilo y etilo, y el más preferido es metilo.

En el caso en que un grupo alquilo (C_1-C_4) sea un sustituyente de un grupo arilo, el término "alquilo (C_1-C_4)" significa (grupos alquilo C_1-C_4) tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Son preferidos metilo y etilo, y el más preferido es metilo.

En el caso en que "$\mathbf{R}^2$" representa -CO-alquilo $_1$-C_3), -CF_2-alquilo C_1-C_3) o -SO_2- alquilo (C_1-C_3), el término "alquilo (C_1-C_3)" significa (grupos alquilo C_1-C_3) tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Son preferidos metilo y etilo, y el más preferido es metilo.

En un puente, se utiliza un grupo alquilo (C_1-C_4) tal como se ha utilizado en **E** representando *-alquilo (C_1-C_4)-O-, el átomo de oxígeno y el resto $\mathbf{R}^1$ están preferiblemente unidos al mismo átomo de carbono del puente formado por el grupo alquilo (C_1-C_4). Ejemplos de dichos grupos alquilo (C_1-C_4) que constituyen un puente son metileno y etileno; el preferido es un grupo metileno.

El término “alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C_1-C_4) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Son preferidos etoxi y metoxi. El más preferido es metoxi. El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de

hidrógeno se han sustituido por flúor. El término "fluoroalquilo (C_x-C_y)" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo (C_1-C_4) contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que uno de los nueve átomos de hidrógeno se ha sustituido por fluoruro. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen difluorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere fluoroalquilo (C_1) tal como trifluorometilo y difluorometilo. El más preferido es trifluorometilo.

El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han sustituido por flúor. El término "fluoroalcoxi (C_x-C_y)" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi (C_1-C_4) contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que uno de los nueve átomos de hidrógeno se ha sustituido por flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometilo, 2,2-difluorometoxi y 2,2,2-trifluorometoxi. Son preferidos los grupos fluoroalcoxi (C_1) tales como trifluorometoxi y difluorometoxi. El más preferido es trifluorometoxi.

El término "di-[alquil (C_1-C_3)]-amino" se refiere a un grupo amino que está sustituido por dos grupos alquilo (C_1-C_3) como se ha definido anteriormente, en el que los dos grupos alquilo (C_1-C_3) pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos representativos de grupos di-[alquil (C_1-C_3)]-amino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino, metiletilamino y dietilamino. Se prefiere dimetilamino.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

En el caso en que un grupo arilo esté sustituido por un halógeno, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo y lo más preferiblemente flúor o cloro.

En el caso en que "$\mathbf{R^2}$" representa halógeno, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro o bromo y el más preferido es bromo.

El término "arilo", usado solo o en cualquier combinación, significa fenilo (preferido) o naftilo. El grupo arilo está no sustituido, monosustituido o disustituido (notablemente no sustituido o monosustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo C_1-C_4, fluoroalcoxi (C_1-C_4) y dialquil-[(C_1-C_3)]-amino y preferiblemente de halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_4) y fluoroalcoxi (C_1-C_4). Los ejemplos son fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-cloro-4-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, y 3-trifluorometoxifenilo. Los ejemplos preferidos ejemplos son fenilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-4-difluorofenilo, 3-metilfenilo y 3-metoxifenilo.

El término "heterociclilo", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático de 5 o 6 miembros (especialmente de 5 miembros) monocíclico que contiene 1, 2 o 3 (especialmente 1 o 2) heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo y triazolilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros son piridilo, pirimidilo, piridazinilo, y pirazinilo. Los ejemplos preferidos de grupos heterociclilo son oxazolilo, tienilo, tiazolilo y pirazolilo. Más ejemplos preferidos son tienilo, tiazolilo y pirazolilo. Los ejemplos más preferidos son tienilo y pirazolilo.

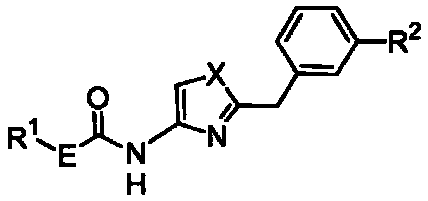
En el caso en que **A** representa furan-2,5-diilo, el resto $\mathbf{R^2}$ está preferiblemente unido en la posición 5.

En el caso en que **A** representa tiofen-2,5-diilo, el resto $\mathbf{R^2}$ está preferiblemente unido en la posición 5.

En el caso en que **A** representa pirazol-1,3-diilo, el resto $\mathbf{R^2}$ está preferiblemente unido en la posición 3.

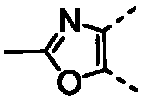
En el caso en que **A** representa pirazol-1,4-diilo, el resto $\mathbf{R^2}$ está preferiblemente unido en la posición 4.

El término "disposición 1,3", tal como se utiliza en la presente memoria, de "**A**" significa que los dos átomos del grupo fenilo o heterociclilo a los que está unido el resto oxazol-metilo (o resto tiazol-metilo) y para el resto $\mathbf{R^2}$ respectivamente están separados entre sí por un átomo; por ejemplo, si "**A**" representa fenilo, la disposición de los sustituyentes es tal como se muestra en la figura siguiente



En esta solicitud de patente, una línea punteada muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el

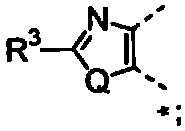
radical dibujado a continuación



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

2) Una realización adicional de la invención se reviere a derivados de oxazol de acuerdo con la realización 1), en los que

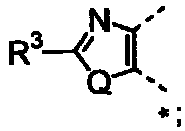
A representa un fenilo o un grupo heterociclilo, en el que los dos puntos de unión de dichos grupos están en una disposición 1,3; o **A** representa propano-1,3-diilo;
E representa *alquilo-(C_1-C_4)-O-, -CH=CH- o



en la que el asterisco indica el enlace que está unido a $\mathbf{R^1}$;
Q representa O o S;
$\mathbf{R^3}$ representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o ciclopropilo,
$\mathbf{R^1}$ representa un grupo arilo, dicho grupo está no sustituido, monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquil (C_1-C_4) y fluoroalcoxi (C_1-C_4);
$\mathbf{R^2}$ representa halógeno, -CO-alquilo (C_1-C_3), -CF_2alquilo -(C_1-C_3)o -SO_2-alquilo (C_1-C_3) (especialmente -CO-alquilo (C_1-C_3)o
-CF_2-alquilo (C_1-C_3)); y
X representa O;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

3) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en los que

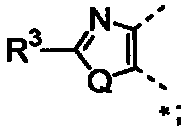
A representa un fenilo o un grupo heterociclilo, en el que los dos puntos de unión de dichos grupos están en una disposición 1,3; o **A** representa propano-1,3-diilo;
E representa *-CH_2-O- o



en la que el asterisco indica el enlace que está unido a $\mathbf{R^1}$;
Q representa O o S;
$\mathbf{R^3}$ representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) (y especialmente hidrógeno o metilo);
$\mathbf{R^1}$ representa un grupo arilo, dicho grupo está no sustituido, monosustituido o disustituido (notablemente no sustituido o monosustituido), en en el que los sustituyentes se han seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_4) y fluoroalcoxi (C_1-C_4) (y especialmente desde el halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4);
$\mathbf{R^2}$ representa halógeno, -CO-alquilo (C_1-C_3) o -CF_2-alquilo (C_1-C_3) (especialmente -CO-alquilo (C_1-C_3) o -CF_2-alquilo (C_1-C_3)); y
X representa O;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

4) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en los que

A representa un grupo tienilo o pirazolilo, en el que los dos puntos de unión de dichos grupos están en una disposición 1,3;
E representa *-CH_2-O- o



en la que el asterisco indica el enlace que está unido a $\mathbf{R^1}$;

Q representa O o S;
R^3 representa hidrógeno, metilo o etilo (y especialmente hidrógeno o metilo);
R^1 representa fenilo, que está no sustituido, monosustituido o disustituido (notablemente no sustituido o monosustituido), en en el que los sustituyentes se han seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4) (especialmente de halógeno y alquilo (C_1-C_4));
R^2 representa -CO-CH_3 o -CF_2-CH_3; y
X representa O;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

5) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en los que

A representa un fenilo o un grupo heterociclilo, en el que los dos puntos de unión de dichos grupos están en una disposición 1,3;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

6) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3) o 5), en los que

A representa un grupo fenilo, oxazolilo, tienilo, tiazolilo o pirazolilo, en el que los dos puntos de unión de dichos grupos están en una disposición 1,3;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

7) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5) o 6), en los que

A representa un grupo fenilo, en el que los dos puntos de unión de dicho grupo están en una disposición 1,3;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

8) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3) o 5), en los que

A representa un grupo heterociclilo, en el que los dos puntos de unión de dicho grupo están en una disposición 1,3;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

9) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), en los que

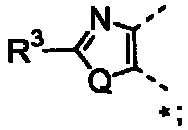
A representa un grupo tienilo (especialmente tiofeno-2,5-diilo) o un grupo pirazolilo (especialmente pirazol-1,3-diilo), en el que los dos puntos de unión de dichos grupos están en una disposición 1,3;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

10) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en los que

A representa propano-1,3-diilo;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

11) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 10), en los que

E representa *-CH_2-O- o



en la que el asterisco indica el enlace que está unido a **R^1**;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

12) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 10), en los que

E representa *alquilo-(C_1-C_4)-O-, (especialmente *-CH_2-O-), en el que el asterisco indica el enlace que está unido a **R^1**;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

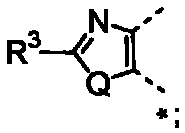
13) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 5) a 10), en los que

E representa -CH=CH-;

y a las sales (e particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

14) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 10), en los que

E representa



en la que el asterisco indica el enlace que está unido a $\mathbf{R^1}$;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

15) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11) o 14), en los que

Q representa O;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

16) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), 14) o 15), en los que

$\mathbf{R^3}$ representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) (y especialmente hidrógeno o metilo);
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

17) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), 14) o 15), en los que

$\mathbf{R^3}$ representa hidrógeno;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

18) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), 14) o 15), en los que

$\mathbf{R^3}$ representa alquilo (C_1-C_4) (especialmente metilo);
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

19) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 5) a 11), 14) o 15), en los que

$\mathbf{R^3}$ representa ciclopropilo;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

20) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los que

$\mathbf{R^1}$ representa fenilo, que está no sustituido, monosustituido o disustituido (notablemente no sustituido o monosustituido),
en en el que los sustituyentes se han seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4) (y especialmente de halógeno y alquilo (C_1-C_4));

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
21) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los que

$\mathbf{R^1}$ representa fenilo, que está no sustituido, monosustituido o disustituido (notablemente no sustituido o monosustituido),
en en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo (y especialmente desde flúor, cloro y metilo);
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

22) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en los que

R^1 representa fenilo, que está no sustituido, monosustituido o disustituido con halógeno (especialmente monosustituido con cloro);
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

23) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), en los que

R^2 representa -CO-alquilo (C_1-C_3) o -CF_2-alquilo (C_1-C_3) (especialmente -CO-CH_3 o -CF_2-CH_3);
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

24) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), en los que

R^2 representa -CO-alquilo (C_1-C_3) (especialmente -CO-CH_3);
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

25) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), en los que

R^2 representa -CF_2-alquilo (C_1-C_3) (especialmente -CF_2-CH_3);
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

26) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 5) a 22), en los que

R^2 representa -SO_2-alquilo (C_1-C_3) (especialmente -SO_2-CH_3);
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

27) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3) o 5) hasta 22), en los que

R^2 representa halógeno (especialmente bromo);
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

28) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de oxazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 27). en los que

X representa O;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de tiazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 5) a 27), en los que

X representa O;
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

30) Los compuestos preferidos de fórmula (I) tal como se han definido en la realización 1) se han seleccionado del grupo que consiste en:

2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico;
[2-(5-Oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico;
2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico
[2-(5,5-Difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-metil -5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-(3-Fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-(4-Fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
[2-(5-Oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxililco;
2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico;
2-Cloro-4-fluoro-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico;
3-Metoxi-bencil Éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetiil)-oxazol-4-il]-carbámico;
4-Trifluorometil-bencil éster [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico;
2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico;
3-Trifluorometoxi-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-il]-carbámico;
[2-(3-Acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-Ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico; y
N-[2-(3-Acetil-benzil)-oxazol-4-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida;
en los que el doble enlace de los derivados de acrilamida citados anteriormente puede estar en la configuración (*E*)- o (*Z*), (preferiblemente en configuración (*E*));

o a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

31) Otros compuestos adicionales de fórmula (I) tal como se han definido en la realización 1) se han seleccionado del grupo que consiste en:

[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico; y [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
o a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

La presente invención también incluye compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, especialmente marcados con ^{2}H (deuterio), dichos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto en que uno o más átomos se han sustituido, cada uno de ellos, por un átomo que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico del número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, especialmente marcados con ^{2}H (deuterio) y sus sales quedan incluidos en el ámbito de la presente invención. La sustitución del hidrógeno por su isótopo pesado ^{2}H (deuterio) puede conducir a mayor estabilidad metabólica, dando como resultado, por ejemplo, un aumento de la semivida *in-vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede conducir a una reducción en la inhibición de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados, o solo están marcados con uno o más átomos de deuterio. En una realización secundaria, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados en absoluto. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar de manera análoga a los procedimiento descritos a partir de ahora en el presente documento, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos y materiales de partida.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de adición de ácido o base, orgánico o inorgánico. Un ejemplo de la bibliografía es "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, las sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende también significar un solo compuesto, sal, o similar.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados para su uso como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan el receptor ALX, es decir, actúan como agonistas del receptor ALX, y son útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades que responden a la activación del receptor ALX tales como enfermedades inflamatorias, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones por retrovirus mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por el amiloide (especialmente la enfermedad de Alzheimer); además, son útiles para la modulación de respuestas inmunes (especialmente las suscitadas por vacunación). Especialmente, los compuestos de fórmula (I) son útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por el amiloide (especialmente la enfermedad de Alzheimer).

En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados en la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas.

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

1) Lesión pulmonar aguda (ALI); síndrome de dificultad respiratoria en el adulto/aguda (SDRA); enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías aéreas o de los pulmones (EPOC, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con los anteriores; enfisema; así como agravamiento de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuencia al tratamiento con otros fármacos, en particular el tratamiento con otros inhaladores. Especialmente, enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas incluyen EPOC, COAD y COLD.
2) Otras enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas incluyen bronquitis de cualquier tipo u origen.
3) Otras enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas incluyen bronquioectasia, y neumoconiosis de cualquier tipo u origen.
4) Otras enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas incluyen asma de cualquier tipo u origen, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma laboral

5) En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son especialmente adecuados en la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias incluyen uno, varios o todos de los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

5a) En particular, las enfermedades inflamatorias se refieren a trastornos relacionados con los neutrófilos, especialmente los trastornos relacionados con los neutrófilos de las vías respiratorias entre los que se incluyen la hiperneutrofilia ya que afecta a las vías respiratorias y/o los pulmones. Otros trastornos relacionados con los neutrófilos también incluyen la periodontitis, glomerulonefritis, y fibrosis quística.

5b) Otras enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades cutáneas tales como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, escleroderma, angiítis hipersensible, urticaria, lupus eritematoso, y epidermolisis.

5c) Otras enfermedades inflamatorias también están relacionadas con enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio. Las enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio. incluyen, pero no se limitan a, enfermedades o afecciones que afectan al ojo tales como la uveítis (anterior, intermedia y posterior), uveítis por el síndrome de Behçet, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis seca por el síndrome de Sjögren, y conjuntivitis primaveral (y especialmente conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis primaveral); enfermedades que afectan a la nariz y rinitis alérgica (y especialmente rinitis alérgica); y enfermedades inflamatorias en la que están implicadas reacciones autoinmunes, o que tienen un componente o etiología autoinmune, tales como lupus sistémico eritematoso, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, síndrome de Sjögren, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia grave, síndrome de Stevens-Johnson, esteatorrea idiopática, enfermedad inflamatorias autoinmune de intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, pneumonitis hipersensible crónica, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis (y especialmente lupus sistémico eritematoso, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia grave, síndrome de Stevens-Johnson, esteatorrea idiopática, enfermedad inflamatorias autoinmune de intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, pneumonitis hipersensible crónica; cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, psoriasis artrítica y glomerulonefritis).

5d) Otras enfermedades inflamatorias en la que están implicadas reacciones autoinmunes, o que tienen un componente o etiología autoinmune incluyen artritis reumatoide, tiroides de Hashimoto y diabetes tipo I o II.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados en la prevención o el tratamiento del rechazo al trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de receptores de trasplante de corazón, pulmón, pulmón y corazón combinado, hígado, riñón, de páncreas, de piel o de córnea, y en la prevención de la enfermedad de injerto contra hospedador, tal como sucede a veces después de un trasplante de médula ósea, especialmente en el tratamiento agudo o crónico del rechazo de aloinjerto o xenoinjerto o en el trasplante de células productoras de insulina, por ejemplo, células de islotes pancreáticos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados en la prevención o el tratamiento de infecciones por retrovirus mediadas por el VIH.

Las infecciones por retrovirus mediadas por VIH incluyen, pero no se limitan a, uno, varios o todos los grupos de 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.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

Los trastornos cardiovasculares se refieren a una o más patologías del árbol cardiovascular (que incluye el corazón) y a las enfermedades de los órganos dependientes. Las patologías del árbol cardiovascular y las enfermedades de los órganos dependientes incluyen, pero no se limitan a, trastornos del músculo cardiaco (cardiomiopatía o miocarditis) tales como cardiomiopatía de origen desconocido, cardiomiopatía metabólica que incluye cardiomiopatía diabética, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía inducida por fármacos, cardiomiopatía isquémica, y cardiomiopatía hipertensiva; trastornos ateromatosos de los vasos sanguíneos principales (enfermedad macrovascular) tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales, las arterias poplíteas; trastornos inducidos por sustancias tóxicas, fármacos y metabólicos (incluyendo hipertensivos y/o diabéticos) de los vasos sanguíneos secundarios (enfermedad microvascular) tales como las arteriolas retinales, las arteriolas glomerulares, los vasos vasculares, las arteriolas cardiacas, y los lechos capilares asociados del ojo, riñón, corazón, y los sistemas nerviosos central y periférico; y, la ruptura de placa en lesiones ateromatosas de los vasos sanguíneos principales 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 poplíteas.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus

sales terapéuticamente aceptables, son adecuados en la prevención o el tratamiento de la neuroinflamación. Neuroinflamación se refiere a la producción de moléculas de señalización celular, activación de la glía o de las rutas de activación gliales, así como sus respuestas, de citoquinas o quimioquinas proinflamatorias, activación de astrocitos o de las rutas de activación de astrocitos, así como sus respuestas, activación de la microglía o de las rutas de activación microgliales, así como sus respuestas, respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la producción de la óxido nítrico sintasa y la acumulación de óxido nítrico, proteínas en fase aguda, pérdida de sinaptofisina y proteína postsináptica con densidad-95 (PSD-95), componentes de la cascada del complemento, pérdida o reducción de la función sináptica, actividad proteína quinasa (por ejemplo, muerte asociada a la actividad de la proteína quinasa), déficits conductuales, daño celular (por ejemplo, daño neuronal), muerte celular (por ejemplo, muerte neuronal), y/o deposición del β -amiloide en placas amiloides.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados en la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos.

En particular, los trastornos neurológicos incluyen, pero no se limitan a, epilepsia, ictus, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple en remisión con recaídas, esclerosis múltiple progresiva, neuromielitis óptica, síndrome clínicamente aislado, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, lesión en la espina dorsal, lesión cerebral traumática, neuralgia del trigémino, polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia glosofaríngea, parálisis de Bell, miastenia grave, distrofia muscular; atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada bulbar progresiva, síndromes de discos vertebrales herniados, rotos o protuberantes, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndromes de destrucción de la salida torácica, neuropatías periféricas, declive cognitivo leve, declive cognitivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y corea de Huntington (y especialmente epilepsia, ictus, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple en remisión con recaídas, esclerosis múltiple progresiva, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, lesión en la espina dorsal, lesión cerebral traumática, neuralgia del trigémino, neuralgia glosofaríngea, parálisis de Bell, miastenia grave, distrofia muscular; atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada bulbar progresiva, síndromes de discos vertebrales herniados, rotos o protuberantes, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndromes de destrucción de la salida torácica, neuropatías periféricas, declive cognitivo leve, declive cognitivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y corea de Huntington).

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados en la prevención o el tratamiento del dolor. El dolor incluye, pero sin limitación, dolor neuropático ilustrado por afecciones tales como la neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, polineuropatía diabética dolorosa, dolor posterior a ictus, dolor posterior a amputación, dolor mielopático o radiculopático, dolor facial atípico o síndromes análogos a causalgia.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por priones. Las enfermedades mediadas por priones, también conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) incluyen, pero no se limitan a, kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGS), insomnio familiar fatal (IFF) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por el amiloide. Los trastornos mediados por el amiloide se han definido como enfermedades y trastornos que están causados o asociados con proteínas amiloides o de tipo amiloide. Las enfermedades y trastornos que están causados o asociados con proteínas amiloides o de tipo amiloide incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer (EA), incluyendo enfermedades y afecciones caracterizadas por una pérdida en la capacidad de la memoria cognitiva tales como, por ejemplo, afectación cognitiva leve (MCI); demencia con cuerpos de Lewy; síndrome de Down; hemorragia cerebral con amiloidosis. En otra realización, las enfermedades y trastornos que están causados o asociados con proteínas amiloides o de tipo amiloide incluyen, parálisis supranuclear progresiva, amiloidosis de cadena ligera del amiloide, neuropatías amiloides familiares, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeld Jakob, enfermedad de Parkinson, demencia asociada a VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión (IBM), debut diabético en el adulto, y amiloidosis cardiaca senil (y especialmente, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeld Jakob, enfermedad de Parkinson, demencia asociada a VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión (IBM), debut diabético en el adulto, y amiloidosis cardiaca senil.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados para la modulación de respuestas inmunes.

La modulación de respuestas inmunes incluye, pero sin limitación, procedimientos basados en la administración a un sujeto de una composición de al menos un antígeno y al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables. En algunos casos, la composición que contiene antígenos se administra en primer lugar, seguido por la administración de una composición de al menos uno de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones

1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables. En otros casos, la composición que contiene antígenos se administra en último lugar. Las diferentes composiciones se pueden administrar simultáneamente, en una secuencia próxima, o separadas en el tiempo. Dichos procedimientos y composiciones se proporcionan para una inmunización terapéutica y profiláctica (es decir, la provocación, potenciación, intensificación o modulación deliberada de una respuesta inmune adaptativa y/o innata). Las ventajas particulares pueden incluir una o más de las siguientes:

1) Una respuesta inmune acelerada tras la administración de al menos uno de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, y el antígeno, comparado con la administración del antígeno en solitario;

2) una mayor sensibilidad a pequeñas cantidades del antígeno (por ejemplo, toxina o patógeno) o antígenos que no inducen de forma habitual fuertes respuestas inmunes; y

3) tratamientos antineoplásicos más eficaces.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados en la prevención o el tratamiento de la fibrosis quística, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, cicatrización de heridas, nefropatía diabética, reducción de la inflamación del tejido trasplantado, enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

Especialmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, son adecuados en la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre uno, varios o todos de los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

1) Las enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas tales como lesión pulmonar aguda (ALI); síndrome de dificultad respiratoria en el adulto/aguda (SDRA); enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías aéreas o de los pulmones (EPOC, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con los anteriores; y asma de cualquier tipo u origen, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma laboral y asma inducida tras una infección bacteriana;

2) Las enfermedades inflamatorias tales como trastornos relacionados con los neutrófilos, especialmente los trastornos relacionados con los neutrófilos de las vías respiratorias entre los que se incluyen la hiperneutrofilia ya que afecta a las vías respiratorias y/o los pulmones; periodontitis; glomerulonefritis; fibrosis quística; y enfermedades cutáneas tales como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, escleroderma, angiítis hipersensible, urticaria, lupus eritematoso, y epidermolisis;

3) Enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales como enfermedades o afecciones que afectan al ojo tales como la conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis primaveral; enfermedades inflamatorias en la que están implicadas reacciones autoinmunes, o que tienen un componente o etiología autoinmune; y enfermedades inflamatorias autoinmunes de intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn);

4) Infecciones por retrovirus mediadas por el VIH tales 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) Neuroinflamación, que se refiere a la producción de moléculas de señalización celular, activación de la glía o de las rutas de activación gliales, así como sus respuestas, de citoquinas o quimioquinas proinflamatorias, activación de astrocitos o de las rutas de activación de astrocitos, así como sus respuestas, activación de la microglía o de las rutas de activación microgliales, así como sus respuestas, respuestas relacionadas con el estrés oxidativo tales como la deposición de β amiloide y deposición de placas amiloides;

6) Trastornos neurológicos tales como ictus, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Parkinson;

7) Las enfermedades mediadas por priones, también conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) tales como kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGS), insomnio familiar fatal (IFF) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ);

8) Trastornos mediados por el amiloide;

9) Fibrosis quística, cicatrización de heridas y enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31) en la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las

enfermedades anteriormente mencionadas.

La presente invención se refiere también a las sales farmacéuticamente aceptables y a las composiciones y formulaciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31).

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31) (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) como el principio activo y/o portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes opcionales.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una forma que sea conocida de cualquier persona experta en la técnica (véase por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) poniendo los compuestos de fórmulas (I) y (II) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente combinados con otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico, en una forma de administración galénica junto con portadores adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles sólidos o líquidos y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento.

Debe entenderse que cualquier referencia al compuesto de fórmula (I) en este texto también se refiere a sus sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, tal como sea adecuado y apropiado. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula (I) se aplican, por supuesto *mutatis mutandis* a las sales y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Lo mismo se aplica a dichos compuestos y medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos como principio activo o a los usos de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con la presente invención.

Salvo que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" (o “alrededor de”, de forma alternativa) situado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la solicitud actual, a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o alrededor de, de forma alternativa" situado antes de una temperatura "Y" se refiere, en la solicitud actual, a un intervalo que se extiende desde X menos 10ºC hasta Y más 10ºC, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5ºC hasta Y más 5 ºC. Además, el término "temperatura ambiente" (ta) tal como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25ºC. Los compuestos de Fórmula I se pueden fabricar según los procedimientos indicados a continuación, según los procedimientos indicados en los Ejemplos o según procedimiento análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones se pueden determinar por la persona experta en la técnica mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Si no se indica de otra forma, los grupos genéricos A, E, X, Q, R^1, R^2 y R^3 son como se han definido en la fórmula (I); Otras abreviaturas utilizadas se han definido en la sección experimental. Los grupos genéricos R^x tal como se usan, por ejemplo, en la estructura O, Q, N, P, K, I, CC, CA y XX siguientes representan (alquilo C_1-C_2) o bien ambos R^x conjuntamente forman un puente etano-1,2-diílo. Los grupos genéricos R^y tal como se usan, por ejemplo, en la estructura O, Q, N, P, K, I, CC, CA y XX siguientes representan (alquilo C_1-C_3). El grupo protector de carboxilo R tal como se utiliza en, por ejemplo, la estructura C, A, K o I, en los esquemas siguientes y en los procedimientos generales de la parte experimental representa (alquilo C_1-C_4), preferiblemente metilo o etilo. El grupo saliente LG tal como se usa en la estructura CA representa un resto sulfonato (especialmente mesilato) o halogenuro (especialmente cloruro o bromuro).

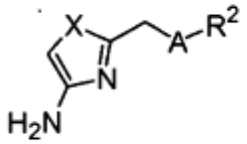
Las reacciones de los alcoholes con cloruro de metanosulfonilo pueden dar como resultado la formación de los respectivos derivados de cloruro o de mesilato dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas; es bien sabido en la técnica que incluso cambios pequeños en dichas condiciones de reacción pueden afectar al resultado de dichas reacciones; deberá entenderse que normalmente ambos reactivos, el cloruro y el mesilato, deberán utilizarse como electrófilos en las reacciones descritas a continuación.

En algunas instancias, los grupos genéricos A, E, X, Q, R^1, R^2 y R^3 pueden ser incompatibles con el ensamblaje ilustrado en los esquemas siguientes, y también requerirán el uso de grupos protectores (GP). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los fines de esta descripción, se asumirá que estos grupos necesarios se han insertado según necesidad.

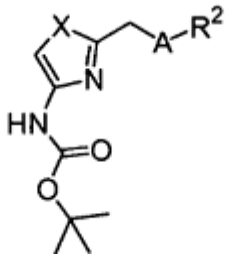
A. Síntesis de los productos finales

A partir de ahora, las secciones A.a) a A.e) describen los procedimientos generales de preparación de los compuestos de fórmula (I).

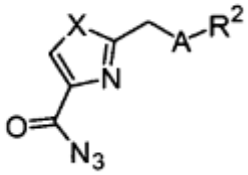
A.a) Los compuestos de fórmula (I), en los que **E** es diferente de *-(alquilo C_1-C_4)-O-, se pueden preparar a partir de los compuestos de estructura 1 o de sus sales por reacción con el ácido carboxílico adecuado de fórmula R^1-E-COOH usando condiciones normalizadas de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP, TBTU, HBTU o PyBOP en presencia de una base tal como DIPEA o Et_3N a una temperatura de aproximadamente ta en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2.



Estructura 1



Estructura G



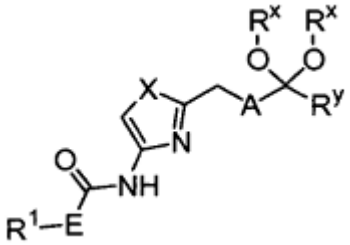
Estructura F

A.b) Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de estructura G mediante la siguiente secuencia: a) desprotonación con una base tal como NaH a una temperatura de aproximadamente 0 °C en un disolvente adecuado tal como THF seguido por reacción con el cloruro de ácido carboxílico adecuado de fórmula R^1-E-COCl a una temperatura comprendida entre 0 °C y ta en un disolvente adecuado tal como THF. Si no está comercialmente disponible, el cloruro de ácido carboxílico adecuado se puede preparar a una temperatura de aproximadamente ta a partir del correspondiente ácido carboxílico por reacción con un reacción tal como cloruro de oxalilo en presencia de DMF en un disolvente adecuado tal como tolueno; y b) desprotección con Boc en condiciones anhidras a una temperatura de aproximadamente ta con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2.

A.c) en el caso en que E represente *alquilo-(C1-C4)-O-, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de estructura F mediante reordenación de Curtius a una temperatura de aproximadamente 140 °C en un disolvente adecuado tal como xileno seguido por reacción con el correspondiente alcohol de fórmula R^1-E-H a una temperatura de aproximadamente 140 °C en un disolvente adecuado tal como xileno.

A.d) Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en los que E representa *-alquilo (C_1-C_4)-O-se pueden preparar desprotegiendo cetales de estructura O utilizando condiciones normalizadas tales como:

- uso de un ácido tal como HCl diluido en un disolvente tal como THF a una temperatura comprendida entre ta y aproximadamente 50°C; o
- utilizando gel de sílice SCX en un disolvente tal como MeOH; o
- utilizando ácido unido a gel de sílice tal como ácido tósico en un disolvente tal como MeOH; o
- utilizando un ácido tal como ácido fórmico en un disolvente tal como agua a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50°C.

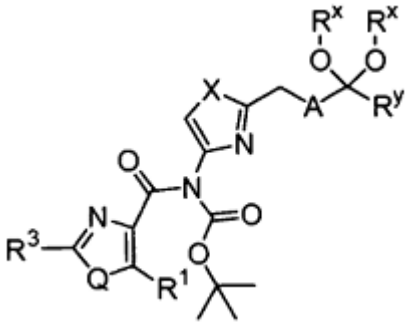


Estructura O

A.e) Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar desprotegiendo compuestos de estructura Q utilizando condiciones normalizadas tales como:

- en condiciones anhidras utilizando un ácido tal como HCl en una mezcla de disolventes tales como dioxano/CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente ta; o

- en condiciones anhidras utilizando un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente ta;



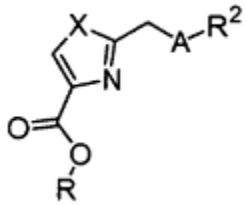
Estructura Q

B. Síntesis de los compuestos intermedios:

Los compuestos de estructura 1 o sus sales se pueden obtener a partir de los compuestos de estructura G mediante desprotección con Boc en condiciones anhidras en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente 0 °C en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico anhidro en dioxano o, alternativamente, TFA en un disolvente tal como CH_2Cl_2.

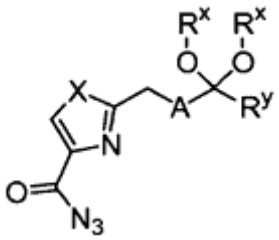
Los compuestos de estructura G se pueden obtener a partir de compuestos de estructura F mediante reordenación de Curtius a una temperatura de aproximadamente 140 °C en un disolvente adecuado tal como xileno seguido por reacción con *terc*-butanol a una temperatura de aproximadamente 140 °C en un disolvente adecuado tal como xileno. Alternativamente, los compuestos de estructura G se pueden obtener a partir del éster de ácido carboxílico adecuado de estructura C mediante la preparación in situ de la correspondiente acil azida y posterior reordenación de Curtius utilizando reactivos azidantes tales como difenilfosforilazida en un disolvente adecuado tal como una mezcla de tolueno y *terc*-butanol y en presencia de una sal de cobre tal como cloruro de cobre y una base tal como trietilamina a una temperatura comprendida entre ta y 110 °C.

Los compuestos de estructura F se pueden obtener a partir del cloruro de ácido adecuado por reacción con una disolución acuosa de azida de sodio a una temperatura de aproximadamente 0 °C en un disolvente adecuado tal como acetona; el cloruro de ácido anteriormente mencionado se puede preparar mediante saponificación del correspondiente éster carboxílico de estructura C con una base tal como NaOH a una temperatura de aproximadamente ta en un disolvente adecuado tal como THF seguido por reacción a una temperatura de aproximadamente ta con un reactivo tal como cloruro de oxalilo en presencia de DMF en un disolvente adecuado tal como tolueno.



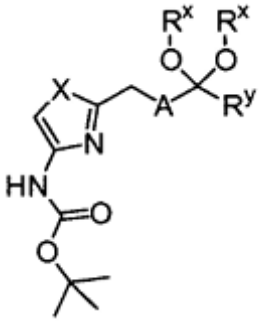
Estructura C

Los compuestos de estructura O se pueden obtener a partir de compuestos de estructura N mediante reordenación de Curtius a una temperatura de aproximadamente 140 °C en un disolvente adecuado tal como xileno seguido por reacción con un alcohol adecuado de fórmula R^1-E-H donde E representa (alquilo C_1-C_4)-O-) butanol a una temperatura de aproximadamente 140 °C en un disolvente adecuado tal como xileno.



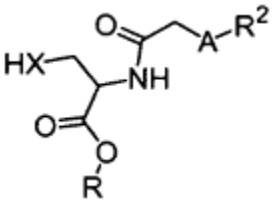
Estructura N

Los compuestos de estructura Q se pueden obtener a partir de compuestos de estructura P en analogía con la primera etapa descrita en la sección A.b).



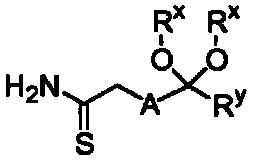
Estructura P

Los compuestos de estructura C se pueden obtener a partir de los correspondientes derivados de serina o cisteína de estructura A en condiciones de deshidratación usando bien reactivos estequiométricos tales como el reactivo de Burgess, hidróxido de ((metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio) a una temperatura comprendida entre -10 °C y 80 °C en un disolvente adecuado tal como THF o usando sistemas catalíticos tales como catalizadores basados en Ti o Mo en un disolvente adecuado tal como tolueno o CH_2Cl_2 a una temperatura comprendida entre ta y 110 °C para suministrar los correspondientes derivados de oxazolina y o tiazolina. Las oxazolinas o tiazolinas resultantes se pueden oxidar a continuación a los correspondientes oxazoles o tiazoles de estructura C. Los procedimientos de aromatización incluyen el tratamiento con una base tal como DBU y bromotriclorometano en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 a una temperatura comprendida entre -20 °C y ta. Alternativamente, los compuestos de oxazolina o tiazolina se pueden aromatizar para dar un compuesto de estructura C mediante tratamiento con una mezcla de bases como hexametilentetramina y DBU en presencia de bromuro de cobre (II) en un disolvente adecuado desgasificado tal como CH_2Cl_2 a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y ta.



Estructura A

Alternativamente, los compuestos de estructura C en donde X representa S y R^2 representa -CO-(alquilo C_1-C_3) se pueden preparar a partir de las correspondientes tioamidas de estructura XX por tratamiento con un reactivo tal como bromopiruvato de etilo en un disolvente adecuado tal como etanol a una temperatura de aproximadamente 80 °C (y posterior desprotección del cetal, si es necesario).



Estructura XX

Alternativamente, el compuesto de estructura C en donde X representa O se puede preparar por reacción de un

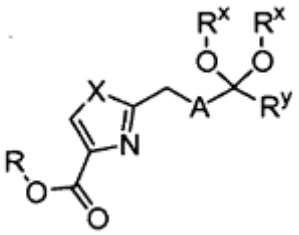
éster derivado del ácido 2-metanosulfoniloximetil-oxazol-4-carboxílico con un compuesto de estructura H-A-R^2, en donde **A** representa heterociclilo y el átomo de hidrógeno del H-A-R^2 está unido a un átomo de nitrógeno de **A**, a una temperatura de aproximadamente ta en un disolvente adecuado tal como acetona utilizando una base como K_2CO_3 en presencia de TBAB.

Más específicamente, los compuestos de estructura C se pueden preparar por reacción del éster etílico del ácido 2-metanosulfoniloximetil-oxazol-4-carboxílico con, en el caso en que A representa pirazol-1,3-diilo, un derivado de pirazol tal como 1-(1*H*-pirazol-3-il)-(C_1-C_3) alcan-1-ona a una temperatura de aproximadamente ta en un disolvente adecuado tal como acetona utilizando una base como K_2CO_3 en presencia de TBAB, o análogamente, en el caso en que A representa pirazol-1,4-diilo, un derivado de pirazol tal como 1*H*-pirazol que está sustituido en la posición 4 por un halógeno.

Los compuestos de estructura C en los que R^2 representa -CF_2-(alquilo C_1-C_3)se pueden preparar a partir de compuestos de estructura C en donde R^2 representa -CO-(alquilo C_1-C_3) por tratamiento con un agente fluorante tal como trifluoruro de (dietilamino)azufre o trifluoruro de (bis(2-metoxietil)amino)azufre en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 60 °C.

Alternativamente, los compuestos de estructura C en los que R^2 representa -CO-(alquilo C_1-C_3) se pueden preparar a partir de compuestos de estructura K por analogía con los procedimientos descritos en la sección A.d).

Los compuestos de estructura N se pueden preparar a partir de compuestos de estructura K por analogía con la síntesis de compuestos de estructura F a partir de compuestos de estructura C.



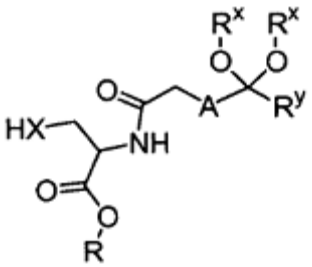
Estructura K

Los compuestos de estructura P se pueden preparar a partir de compuestos de estructura N por analogía con la síntesis de compuestos de estructura G a partir de compuestos de estructura F. Alternativamente, los compuestos de estructura P se pueden obtener a partir de compuestos de estructura G en los que R^2 representa -CO-(alquilo C_1-C_3) mediante la formación de cetales en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente tal como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C.

Por lo general, los compuestos de estructura A se pueden obtener a partir del acoplamiento entre clorhidrato del éster metílico de serina o clorhidrato del éster metílico de cisteína con HOOC-CH_2-A-R^2 utilizando condiciones de acoplamiento de amida convencionales como EDC / HOBt / DMAP, TBTU, HBTU o PyBOP en presencia de una base tal como DIPEA o Et_3N a una temperatura de aproximadamente ta en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2. Alternativamente, el compuesto de estructura A se puede obtener haciendo reaccionar HOOC-CH_2A-R^2 con cloroformiato de isobutilo en presencia de una base como Et_3N a una temperatura de aproximadamente -30 °C en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 seguido por tratamiento con clorhidrato del éster metílico de serina o clorhidrato del éster metílico de cisteína a una temperatura de aproximadamente -30 °C hasta ta.

De una forma más específica, los compuestos de estructura A donde A representa oxazol-2,4-diílo se pueden preparar como se ha descrito anteriormente mediante acoplamiento con clorhidrato del éster metílico de serina o cisteína con ácido (4-acetil-oxazol-2-il)-acético o ácido (2-acetil-oxazol-4-il)-acético, o en el caso en que A represente isoxazol-3,5-diílo con ácido (3-acetil-isoxazol-5-il)-acético o en el caso en que A represente propan-1,3-diílo con ácido 6-oxo-heptanoico o, en el caso en que A representa tiofen-2,5-diílo con ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético o, en el caso en que A representa tiofen-2,4-diílo con ácido (4-acetil-tiofen-2-il)-acético o, en el caso en que A representa fenil-1,3-diílo con ácido (3-acetil-fenil)-acético o, en el caso en que A representa tiazol-2,4-diílo con ácido (4-acetil-tiazol-2-il)-acético o ácido (2-acetil-tiazol-4-il)-acético o ácido (4-metanosulfonil-tiazol-2-il)-acético o, en el caso en que A representa tiazol-2,5-diílo con ácido (5-acetil-tiazol-2-il)-acético o ácido (2-acetil-tiazol-5-il)-acético o, en el caso en que A representa oxazol-2,5-diílo con ácido (5-acetil-oxazol-2-il)acético o ácido (2-acetil-oxazol-5-il)-acético u otro reactivo adecuado de fórmula HOOC-CH_2-A-R^2.

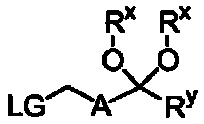
Los compuestos de estructura K se pueden preparar a partir de compuestos de estructura I por analogía con la síntesis de compuestos de estructura C a partir de compuestos de estructura A.



Estructura I

Alternativamente, los compuestos de estructura K se pueden obtener a partir de compuestos de estructura C en los que R^2 representa -CO-(alquilo C_1-C_3) mediante la formación de cetales en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente tal como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C.

De una manera general, los compuestos de estructura HOOC-CH_2-A-R^2 en donde R^2 representa -CO-(alquilo C_1-C_3) se pueden obtener por homologación con compuestos de estructura CA usando la siguiente secuencia: a) formación de nitrilo mediante reacción de una sal de cianuro tal como cianuro de sodio en un disolvente adecuado como DMSO a una temperatura comprendida entre ta y 80°C; b) hidrólisis del nitrilo resultante usando una base tal como hidróxido de potasio en una mezcla de disolventes tal como metanol y agua a una temperatura comprendida entre ta y aproximadamente 80 °C para dar compuestos de estructura CC; c) desprotección del resto acetal usando una metodología análoga a la descrita en la sección A.d). Alternativamente, el ácido se puede obtener por hidrólisis del nitrilo anteriormente mencionado (obtenido en a)) utilizando un ácido como HCl o ácido sulfúrico en un disolvente como agua a temperatura comprendida entre ta y aproximadamente 100 °C. Alternativamente, los compuestos de estructura HOOC-CH_2-A-R^2 se pueden obtener por desprotección del resto acetal usando una metodología análoga a la descrita en la sección A.d).



Estructura CA

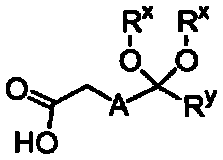
Alternativamente, los compuestos de estructura HOOC-CH_2-A-R^2 donde R^2 representa -CO-(alquilo C_1-C_3) se pueden obtener a partir de compuestos de estructura Br-A-R^2 tal como 1-(3-bromo-fenil)-etanona o 1-(4-bromo-tiazol-2-il)-etanona mediante la siguiente secuencia : a) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; b) formación de enlaces C-C catalizada por paladio usando un catalizador tal como $\{[P(t\text{-}Bu)_3]PdBr\}_2$ en presencia de un éster *terc*-butílico de ácido acético desprotonado. La desprotonación puede tener lugar, por ejemplo, usando diciclohexilamina recientemente tratada con *n*-BuLi (Takuo Hama y John F. Hartwig, Org. Let., 2008, 10, 1545-1548); y c) tratamiento con un ácido tal como TFA o HCl en un disolvente como dioxano, diclorometano o una mezcla de ambos.

Alternativamente, los compuestos de estructura HOOC-CH_2-A-R^2 en donde R^2 representa halógeno se pueden obtener a partir de compuestos de estructura Cl-CH_2-A-R^2 o MsO-CH_2-A-R^2 usando la siguiente secuencia: a) formación de nitrilo mediante reacción de una sal de cianuro tal como cianuro de sodio en un disolvente adecuado como DMSO a una temperatura comprendida entre ta y 80 °C; y b) hidrólisis del nitrilo resultante usando una base tal como hidróxido de potasio en una mezcla de disolventes tal como metanol y agua a una temperatura comprendida entre ta y aproximadamente 80 °C. Alternativamente, el ácido se puede obtener por hidrólisis del nitrilo anteriormente mencionado (obtenido en a)) utilizando un ácido como HCl o ácido sulfúrico en un disolvente como agua a temperatura comprendida entre ta y aproximadamente 100 °C.

De una manera general, los compuestos de estructura XX se pueden preparar a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos de estructura CC por ejemplo mediante tratamiento con cloroformiato de etilo y una base como trietilamina seguido por una disolución acuosa de cloruro de amonio a una temperatura comprendida entre 0 °C y ta para conseguir la carboxamida y posterior reacción con un agente de tiatión tal como reactivo de Lawesson en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura de aproximadamente 70°C. Alternativamente, los compuestos de estructura XX se pueden preparar a partir de los correspondientes nitrilos (obtenidos por reacción de compuestos de estructura CA con cianuro de sodio) usando por ejemplo hexametil-disilatiano en presencia de una base tal como metóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura de aproximadamente ta.

Los compuestos de estructura I se pueden obtener por analogía a la síntesis de compuestos de estructura A mediante acoplamiento de clorhidrato del éster metílico de serina o cisteína con un compuesto de estructura CC, a utilizar en el caso en que A representa propan-1,3-diilo, un ácido heptanoico adecuadamente protegido, tal como el

ácido 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentanoico, o, en el caso en que A representa tiofen-2,5-diilo, un derivado de tiofeno adecuadamente protegido tal como el ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético, o, en el caso en que A representa fenil-2,5-diilo, un derivado de fenilo adecuadamente protegido tal como el ácido [3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-acético, o, en el caso en que A representa tiazol-2,5-diilo, un derivado de tiazol adecuadamente protegido tal como el ácido [4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-acético o el ácido [2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-4-il]-acético o, en el caso en que A representa tiazol-2,5-diilo, un derivado de tiazol adecuadamente protegido tal como el ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-acético o el ácido [2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-5-il]-acético o, en el caso en que A representa oxazol-2,5-diilo, un derivado de oxazol adecuadamente protegido tal como el ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-2-il]-acético o, en el caso en que A representa tiofen-2,4-diilo, un derivado de tiofeno adecuadamente protegido tal como el ácido [4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético, o bien, en el caso en que A representa oxazol-2,4-diilo, un derivado de oxazol adecuadamente protegido tal como el ácido [4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-2-il]-acético o el ácido o [2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-4-il]-acético, o en el caso en que A representa isoxazol-3,5-diilo, un derivado de isoxazol adecuadamente protegido tal como el ácido [3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-isoxazol-5-il]-acético u otro reactivo adecuado de fórmula HO_2C-CH_2-A-C $(OR^x)_2$-(alquilo C_1-C_3).



Estructura CC

De una manera general, los compuestos de estructura CC se pueden obtener por homologación con compuestos de estructura A usando la siguiente secuencia: a) formación de nitrilo mediante reacción de una sal de cianuro tal como cianuro de sodio en un disolvente adecuado como DMSO a una temperatura comprendida entre ta y aproximadamente 80 °C; y b) hidrólisis del nitrilo resultante usando una base tal como hidróxido de potasio en una mezcla de disolventes tal como metanol y agua a una temperatura comprendida entre ta y aproximadamente 80 °C.

Alternativamente, los compuestos de estructura CC se pueden obtener a partir de compuestos con estructura Br-A-R^2 en donde R^2 representa -CO-alquilo (C_1-C_3)(tal como 1-(3-bromo-fenil)-etanona) mediante la siguiente secuencia : a) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; b) formación de enlaces C-C catalizada por paladio en presencia de 2-di-*t*-butilfosfino-2'-metilbifenilo, fosfato de tripotasio monohidrato, acetoacetato de etilo y acetato de paladio(II) en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 90 °C seguido por desacetilación a una temperatura de aproximadamente 100 °C (Xinglong Jiang, Boaqing Gong, Kapa Prasad, y Oljan Repic, Organic Process Research and Development, 2008, *12*, 1164-1169); y c) hidrólisis del éster con una base tal como NaOH en un disolvente tal como THF.

El éster etílico del ácido 2-metanosulfoniloximetil-oxazol-4-carboxílico se puede preparar mediante la siguiente secuencia: a) formación del oxazol haciendo reaccionar 3-fenil-acrilamida con éster etílico del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico en presencia de una base tal como $NaHCO_3$ en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente 60 °C; b) escisión oxidativa usando por ejemplo $NaIO_4$ soportado sobre gel de sílice y un complejo metálico tal como hidrato de $RuCl_3$ en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente ta; c) reducción con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como EtOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; d) mesilación con un reactivo tal como cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

Más específicamente, los compuestos de estructura HOOC-CH_2-A-R^2, CA, CC, Cl-CH_2-A-R^2 o MsO-CH_2-A-R^2 se pueden preparar como se indica a continuación:

El ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético se puede preparar mediante la reacción de 2-(5-clorometiltiofen-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano con cianuro de sodio en un disolvente tal como DMSO a una temperatura de aproximadamente 80 °C seguido por la hidrólisis del nitrilo resultante usando una base tal como hidróxido de potasio en una mezcla de disolventes tal como metanol y agua a una temperatura comprendida entre ta y aproximadamente 80 °C.

El ácido [(5-acetil-tiofen-2-il)-acético se puede preparar a partir del ácido [5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético mediante desprotección del cetal de una manera análoga a la descrita en A.d). Alternativamente, el ácido (5-acetil-tiofen-2-il)]-acético se puede preparar mediante la reacción de 2-(5-clorometiltiofen-2-il)-2-metil-[1,3] dioxolano con cianuro de sodio en un disolvente tal como DMSO a una temperatura de aproximadamente 80 °C seguido por la hidrólisis del nitrilo resultante usando un ácido tal como HCl o ácido sulfúrico en un disolvente tal como agua a una temperatura comprendida entre ta y aproximadamente 100 °C.

2-(5-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano se puede preparar usando la siguiente secuencia: a) litiación del 2-metil-2-tiofen-2-il-[1,3]dioxolano comercial con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en presencia de

N,N,N',N'-tetrametil-etilendiamina en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -78 °C y posterior adición de DMF; b) reducción con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; c) cloración del alcohol usando por ejemplo cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

El ácido [4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-oxazol-2-il]-acético se puede preparar a partir del 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico de forma análoga al ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético.

El ácido (4-acetil-oxazol-2-il)-acético se puede preparar a partir del 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico de forma análoga al ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético.

El 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico se puede preparar mediante la siguiente secuencia: a) formación del oxazol haciendo reaccionar 3-fenil-acrilamida con éster etílico del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico en presencia de una base tal como $NaHCO_3$ en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente 60 °C; b) escisión oxidativa usando por ejemplo $NaIO_4$ soportado sobre gel de sílice y un complejo metálico tal como hidrato de $RuCl_3$ en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente ta; c) reducción con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como EtOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; d) protección del alcohol mediante cloruro de *terc*-butildimetilsililo en un disolvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como imidazol; e) reducción del grupo éster del aldehído con un agente reductor tal como DiBAL en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente -78 °C; f) reacción con trimetilamonio en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0 °C; g) oxidación con un agente oxidante tal como MnO_2 en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente ta; h) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como LiBF4 en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; i) desprotección del derivado de silil éter con un agente fluorado tal como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente ta; y j) mesilación con un reactivo tal como cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

El ácido [3-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-isoxazol-5-il]-acético se puede preparar a partir de 5-clorometil-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-isoxazol de forma análoga al ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético.

El ácido (3-acetil-isoxazol-5-il)-acético se puede preparar a partir de 5-clorometil-3-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-isoxazol de forma análoga al ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético.

5-clorometil-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-isoxazol se puede preparar usando la siguiente secuencia: a) protección del éster etílico del ácido 5-hydroxymetil-isoxazol-3-carboxílico comercial utilizando por ejemplo cloruro de *terc*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como imidazol en un disolvente tal como THF; b) reducción del grupo éster del alcohol con un agente reductor tal como DiBAL en un disolvente tal como THF a una temperatura inferior a ta; c) oxidación del alcohol en condiciones oxidantes normalizadas en un disolvente tal como AcCN a una temperatura de aproximadamente ta; d) adición de trimetilamonio a una temperatura de aproximadamente 0 °C en un disolvente tal como CH_2Cl_2; e) oxidación del alcohol en condiciones oxidantes normalizadas en un disolvente tal como AcCN a una temperatura de aproximadamente ta; e2) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; f) desprotección del derivado de silil éter con un agente fluorado tal como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente ta; g) cloración del alcohol usando por ejemplo cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

El ácido [2-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-oxazol-4-il]-acético se puede preparar a partir del 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico de forma análoga al ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético.

El ácido (2-acetil-oxazol-4-il)-acético se puede preparar a partir del 2-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-oxazol-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico de forma análoga al ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético.

El 2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico se puede preparar mediante la siguiente secuencia: a) formación del oxazol haciendo reaccionar 3-fenil-acrilamida con éster etílico del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico en presencia de una base tal como $NaHCO_3$ en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente 60 °C; b) reducción para obtener el alcohol con un agente reductor tal como DiBAL en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente 0 °C; c) protección del alcohol mediante cloruro de *terc*-butildimetilsililo en un disolvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como imidazol; d) escisión oxidativa usando por ejemplo $NaIO_4$ soportado sobre gel de sílice y un complejo metálico tal como hidrato de $RuCl_3$ en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente ta; e) adición de trimetilamonio a una temperatura de aproximadamente 0 °C en un disolvente tal como CH_2Cl_2; f) oxidación del

alcohol en condiciones oxidantes normalizadas en un disolvente tal como AcCN a una temperatura de aproximadamente ta; g) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 ºC; h) desprotección del derivado de silil éter con un agente fluorado tal como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente ta; e i) cloración del alcohol usando por ejemplo cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente 0 ºC.

El ácido 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentanoico se puede preparar mediante la siguiente secuencia: a) esterificación del ácido 6-oxoheptanoico en una mezcla de disolventes tal como diclorometano/MeOH en catálisis ácida utilizando un ácido tal como ácido sulfúrico a una temperatura de aproximadamente 55ºC; b) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 ºC; c) escisión del éster en condiciones básicas tal como NaOH 1 N en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente ta.

El ácido [4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-acético se puede preparar a partir del 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico de forma análoga al ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético.

El ácido (4-acetil-tiazol-4-il)-acético se puede preparar a partir del 4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiazol-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico de forma análoga al ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético.

El 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico se puede preparar usando la siguiente secuencia: a) reacción del 2,4-dibromo-tiazol comercial con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 ºC y posterior acetilación con *N,N*-dimetil-formamida a una temperatura comprendida entre -78ºC y ta; b) reducción con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente ta; c) protección del alcohol mediante cloruro de *terc*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como imidazol en un disolvente tal como diclorometano; d) reacción del alcohol protegido con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 ºC y posterior acetilación con *N, N*-dimetilacetamida a una temperatura comprendida entre -78 ºC y ta; e) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 ºC; f) desprotección de grupo protector de silito en condiciones normalizadas tal como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente ta o 0 ºC; g) mesilación con un reactivo tal como cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 ºC.

El ácido [2-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiazol-5-il]-acético se puede preparar a partir de 4-clorometil-3-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiazol de forma análoga al ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético.

Alternativamente, el ácido [2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-4-il]-acético se puede preparar usando la siguiente secuencia: a) reacción del 2,4-dibromo-tiazol comercial con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 ºC y posterior acetilación con *N,N*-dimetil-formamida a una temperatura comprendida entre -78 ºC y ta; b) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 ºC; b) formación de enlaces C-C catalizada por paladio en presencia de 2-di-*t*-butilfosfino-2'-metilbifenilo, fosfato de tripotasio monohidrato, acetoacetato de etilo y acetato de paladio(II) en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 90 ºC seguido por desacetilación a una temperatura de aproximadamente 100 ºC. c) saponificación del resto éster en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente ta.

El ácido (2-acetil-tiazol-4-il)-acético se puede preparar a partir de 4-clorometil-2-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiazol de forma análoga al ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético.

La 1-(4-Bromo-tiazol-2-il)-etanona se puede preparar por reacción del 2,4-dibromo-tiazol comercial con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 ºC y posterior acetilación con *N,N*-dimetil-formamida a una temperatura comprendida entre -78 ºC y ta;

El 4-clorometil-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol se puede preparar a partir del éster etílico del ácido 4-clorometil-tiazol-2-carboxílico mediante la siguiente secuencia: a) reducción del éster al correspondiente alcohol en condiciones reductoras normalizadas utilizando una reactivo tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente ta o, alternativamente, un reactivo tal como DiBAL en un disolvente tal como THF a una temperatura comprendida entre aproximadamente -78 ºC y ta; b) oxidación del alcohol al correspondiente aldehído en condiciones oxidantes normalizadas utilizando reactivos tales como MnO_2, clorocromato de piridinio o NMO / TPAP en un disolvente tal como AcCN o CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente ta; c) adición de un reactivo de alquil Grignard a una temperatura inferior a ta (preferiblemente de aproximadamente -78 ºC) en un disolvente tal como THF, o bien, alternativamente, adición de un reactivo de trialquilamonio a una temperatura de aproximadamente ta 0 ºC en un disolvente tal como CH_2Cl_2 que proporciona el correspondiente alcohol secundario; d) oxidación del alcohol en condiciones oxidantes normalizadas utilizando reactivos tales como TPAP / NMO o MnO_2

en un disolvente tal como CH_2Cl_2 o AcCN a una temperatura de aproximadamente ta; d) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 90 °C,

El éster etílico del ácido 4-clorometil-tiazol-2-carboxílico se puede preparar usando la siguiente secuencia: a) reacción del éster etílico del ácido oxalámico comercial con el reacción de Lawesson en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 80 °C; y b) ciclación con 1,3-dicloroacetona en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 110 °C. El ácido [5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-acético se puede preparar a partir del 5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico de forma análoga al ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético.

El ácido (5-acetil-tiazol-4-il)-acético se puede preparar a partir del 5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiazol-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico de forma análoga al ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético.

El 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico se puede preparar usando la siguiente secuencia: a) reacción del 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído comercial con trimetilamonio en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0 °C; b) oxidación con un agente oxidante tal como MnO_2 en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente ta; c) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C, d) litiación con un reactivo de organolitio tal como n-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y posterior formilación con *N,N*-dimetilformamida; e) reducción con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente ta; f) mesilación con un reactivo tal como cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

El ácido [2-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiazol-5-il]-acético se puede preparar a partir de 5-clorometil-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol de forma análoga al ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético.

El ácido (2-acetil-tiazol-5-il)-acético se puede preparar a partir de 5-clorometil-2-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiazol de forma análoga al ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético.

El 5-clorometil-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol se puede preparar usando la siguiente secuencia: a) reducción del 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído comercial con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente ta; b) protección del alcohol mediante cloruro de *terc*-butildimetilsililo en un disolvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como imidazol; c) litiación con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y posterior acetilación con *N,N*-dimetilacetamida; d) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; e) desprotección del derivado de silil éter con un agente fluorado tal como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente ta; y f) cloración con un reactivo tal como cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

El ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol-2-il]-acético se puede preparar a partir de 2-clorometil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol de forma análoga al ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-dioxolan-2-il]-acético.

El ácido (5-acetil-oxazol-2-il)-acético se puede preparar a partir de 2-clorometil-5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-oxazol de forma análoga al ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético.

El 2-clorometil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol se puede preparar usando la siguiente secuencia: a) litiación del oxazol comercial con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -78 °C y posterior adición de DMF; c) reducción con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; c) protección del alcohol mediante cloruro de *terc*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como imidazol en un disolvente tal como THF; d) litiación con un reactivo de organolitio tal como *t*-butil litio en un disolvente tal como THF a una temperatura comprendida entre -78°C y -40 °C y posterior formilación con DMF a una temperatura comprendida entre -78 °C y ta; e) reacción con trimetilamonio en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0 °C; f) oxidación con un agente oxidante tal como MnO_2 en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente ta; g) formación de cetales y desprotección del grupo protector de sililo en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; h) cloración del alcohol usando por ejemplo Ms-Cl en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

El ácido [3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-acético se puede preparar a partir de 3'-bromoacetofenona mediante la siguiente secuencia: a) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; b) formación de enlaces C-C catalizada por paladio en presencia de 2-di-*t*-butilphosphino-2'-metilbiphenilo, fosfato de tripotasio monohidrato, acetoacetato de etilo y acetato de paladio(II) en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 90 °C seguido por desacetilación a una temperatura de aproximadamente 100 °C. c)

saponificación del resto éster en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente ta.

El ácido (3-acetil-fenil)-acético se puede preparar a partir de 3'-bromoacetofenona mediante la siguiente secuencia: a) formación de cetales en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 ºC; b) formación de enlaces C-C catalizada por paladio usando un catalizador tal como $\{[P(t\text{-}Bu)_3]PdBr\}_2$ en presencia de un éster terc-butílico de ácido acético desprotonado. La desprotonación puede tener lugar, por ejemplo, usando diciclohexilamina recientemente tratada con n-BuLi; c) desprotección en presencia de un ácido tal como TFA a una temperatura de aproximadamente ta.

El ácido [4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético se puede preparar a partir de 2-(5-clorometil-tiofen-3-il)-2-metil-[1,3]dioxolano de forma análoga al ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético.

El ácido [(4-Acetil-tiofen-2-il)-acético se puede preparar a partir de 2-(5-clorometil-tiofen-3-il)-2-metil-[1,3]dioxolano de forma análoga al ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético.

El 2-(5-clorometil-tiofen-3-il)-2-metil-[1,3] dioxolano se puede preparar tal como se ha descrito para el 5-clorometil-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol pero partiendo del 4-bromo-tiofeno-2-carbaldehído comercial.

El ácido (4-metanosulfonil-tiazol-2-il)-acético se puede preparar a partir del 4-metanosulfonil-tiazol-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico por reacción con cianuro de sodio en un disolvente tal como DMSO a una temperatura de aproximadamente 80 ºC seguido por hidrólisis del nitrilo resultante usando una base tal como hidróxido de potasio en una mezcla de disolventes tal como metanol y agua a una temperatura comprendida entre ta y aproximadamente 80 ºC. Alternativamente, la hidrólisis del nitrilo resultante se puede llevar a cabo utilizando un ácido como HCl o ácido sulfúrico en un disolvente como agua a temperatura comprendida entre ta y 100 ºC.

El 4-metanosulfonil-tiazol-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico se puede preparar usando la siguiente secuencia: a) reacción del 2,4-dibromo-tiazol comercial con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 ºC y posterior acetilación con *N,N*-dimetil-formamida a una temperatura comprendida entre -78 ºC y ta; b) reducción con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente ta; c) protección del alcohol mediante cloruro de *terc*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como imidazol en un disolvente tal como diclorometano; d) litiación con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 ºC y posterior tratamiento con disulfuro de metilo; e) oxidación con *m*-CPBA en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente ta; f) desprotección del derivado de silil éter con un ácido tal como ácido *p*-toluensulfónico en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente ta; g) mesilación del alcohol usando por ejemplo Ms-Cl en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente 0 ºC.

El ácido (2-acetil-oxazol-5-il)-acético se puede preparar a partir del 2-acetil-oxazol-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico de forma análoga al ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético.

El 2-acetil-oxazol-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico se puede preparar usando la siguiente secuencia: a) reacción del oxazol comercial con un reactivo de organomagnesio tal como isopropilmagnesio en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -15 ºC y posterior acetilación con *N*-metoxi-*N*-metilacetamida a una temperatura comprendida entre -15 ºC y ta; b) reducción con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente ta; c) protección del alcohol mediante cloruro de *terc*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como imidazol en un disolvente tal como THF; d) reacción del alcohol protegido con un reactivo de organolitio tal como *t*-butil litio en un disolvente tal como THF a una temperatura comprendida entre -78 ºC y -40 ºC y posterior formilación con *N,N*-dimetil-formamida a una temperatura comprendida entre -78 ºC y ta; e) reducción con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente ta; g) protección del alcohol primario utilizando 3,4-dihidro-2*H*-pirano en presencia de tolueno-4-sulfonato de piridinio en un disolvente tal como CH_2Cl_2; h) desprotección del derivado de silil éter con un agente fluorado tal como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente ta; i) oxidación del alcohol secundario resultante utilizando un agente oxidante tal como MnO_2 en un disolvente tal como CH_2Cl_2; j) eliminación del grupo protector utilizando un ácido tal como Amberlyst 15 en un disolvente adecuado tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente 35 ºC; y k) mesilación del alcohol usando por ejemplo Ms-Cl en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura comprendida entre 0 ºC y ta.

El 2-(5-clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano se puede preparar usando la siguiente secuencia: a) protección de la 1-furan-2-il-ethanona comercial en presencia de trimetilortoformiato y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 ºC; b) litiación con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -78 ºC y posterior adición de DMF; c) reducción con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente 0 ºC; y d) cloración del alcohol usando por ejemplo cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de

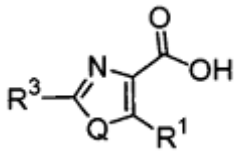
aproximadamente 0 °C.

El ácido [5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-furan-2-il]-acético se puede preparar a partir de 2-(5-clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano de forma análoga al ácido [5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético.

El ácido [(5-acetil-furan-2-il)-acético se puede preparar a partir de 2-(5-clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano de forma análoga al ácido (5-acetil-tiofen-2-il)-acético.

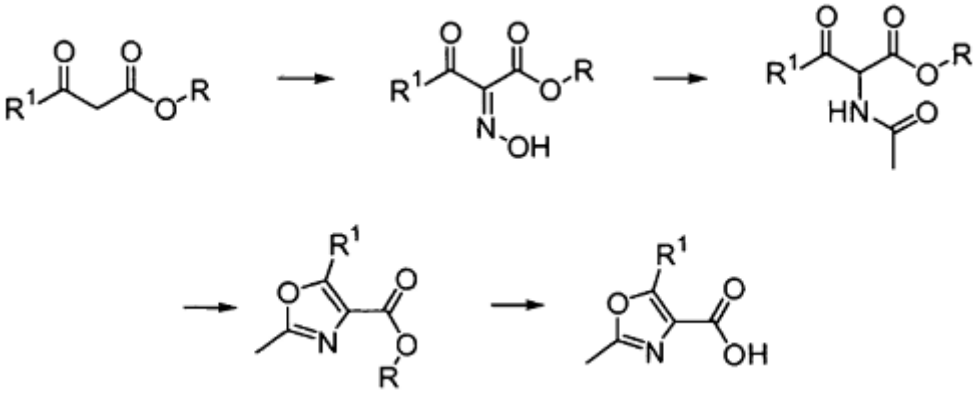
Los cloroformiatos o los cloruros de ácido de fórmula R^1-E-COCl o los ácidos carboxílicos de fórmula R^1-E-COOH están disponibles en el comercio o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos bien conocidos, por ejemplo, a partir de ácidos benzoicos, benzaldehídos, alcoholes bencílicos o sus análogos heterocíclicos comerciales.

Los ácidos de fórmula R^1-E-COOH, que también son compuestos de estructura 6 son bien conocidos en la técnica o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.



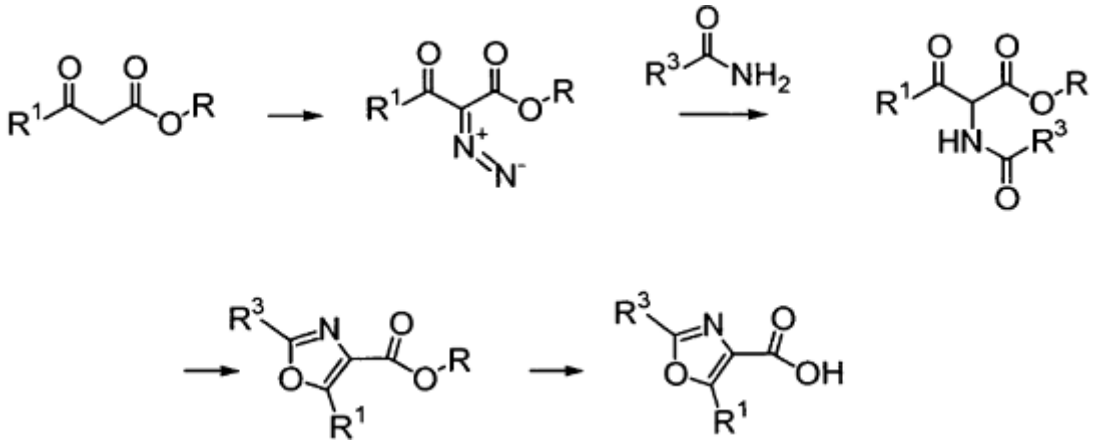
Estructura 6

Los compuestos de estructura 6 en los que R^3 representa Me y Q representa O se pueden preparar como se ha descrito en el Esquema 1 haciendo reaccionar derivados de éster del ácido 3-oxo-propiónico con una disolución acuosa de nitrito de sodio en presencia de un ácido tal como ácido acético glacial. La posterior 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 o cloruro de cinc y polvo de cinc seguido por ciclación en condiciones de deshidratación tales como cloruro de tionilo en cloroformo seguido por saponificación de la función éster utilizando procedimientos conocidos en la técnica tal como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente o mezcla de disolventes tal como etanol/agua o THF dio como resultado el derivado de ácido deseado. Los derivados respectivos del éster del ácido 3-oxo-propiónico están disponibles en el comercio o son bien conocidos en la técnica.



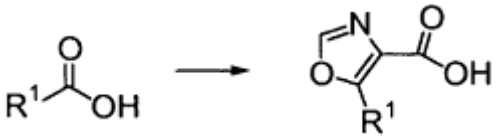
Esquema 1: síntesis de oxazol (1)

Alternativamente, los compuestos de estructura 6 en los que Q representa O se pueden preparar como se ha descrito en el Esquema 2 haciendo reaccionar derivados de éster del ácido 3-oxo-propiónico con una disolución 4-acetamido-bencenosulfonil azida y una base tal como Et_3N. El tratamiento posterior con un derivado de carboxamida y un catalizador tal como tetrakis (acetato) dirodio (II) dihidrato seguido de ciclación usando trifenilfosfina y yodo en presencia de una base tal como Et_3N da como resultado el respectivo derivado de éster. La saponificación de la función éster utilizando procedimientos conocidos en la técnica tal como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente o mezcla de disolventes tal como etanol/agua o THF da como resultado el derivado de ácido deseado. Los derivados respectivos del éster del ácido 3-oxo-propiónico están disponibles en el comercio o son bien conocidos en la técnica.



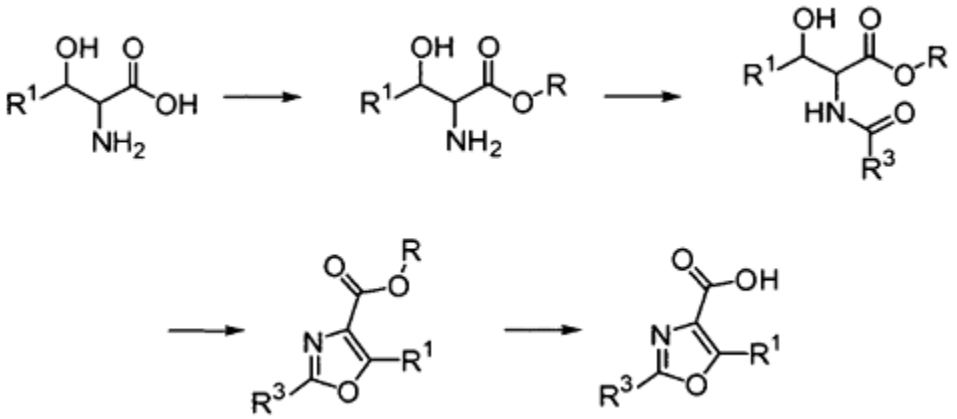
Esquema 2: síntesis de oxazol (2)

Alternativamente, los compuestos de estructura 6 en los que R^3 representa hidrógeno y Q representa O se pueden preparar como se ha descrito en el Esquema 2b haciendo reaccionar una disolución de un derivado de ácido de fórmula R^1COOH con isocianoacetato de metilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio sesquihidrato o DIPEA y DPPA en un disolvente tal como DMF. La saponificación de la función éster utilizando procedimientos conocidos en la técnica tal como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente o mezcla de disolventes tal como etanol/agua o THF da como resultado el respectivo derivado de ácido. Los derivados ácidos R^1COOH están disponibles en el comercio o son bien conocidos en la técnica.



Esquema 2b: síntesis de oxazol (3)

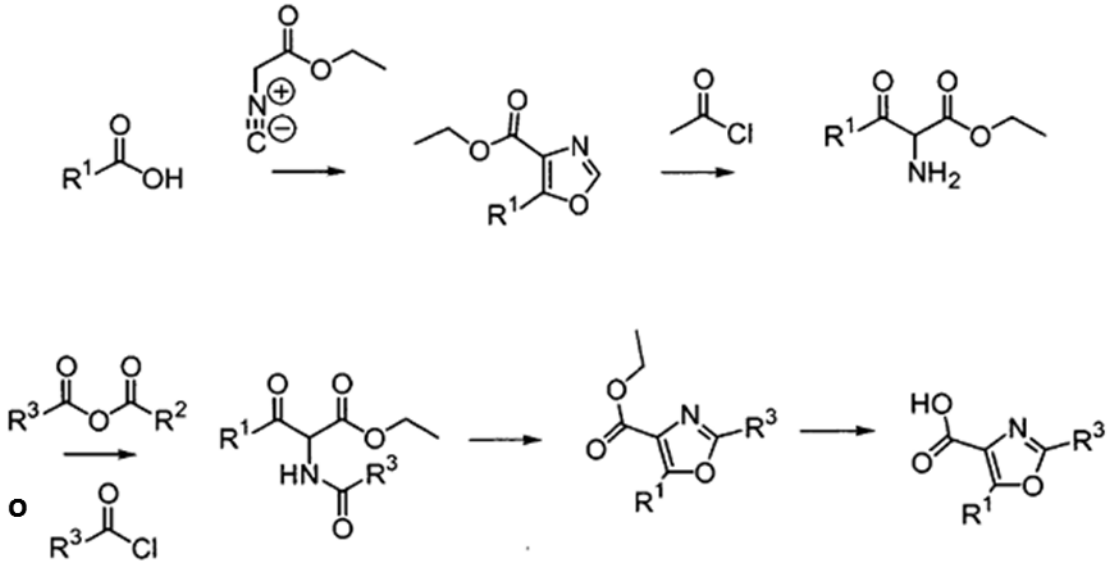
Alternativamente, los compuestos de estructura 6 en los que Q representa O se pueden preparar como se ha descrito en el Esquema 3 por esterificación de un derivado de 3-fenilserina mediante un reactivo tal como cloruro de tionilo en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C seguido de acoplamiento con un derivado de ácido carboxílico R^3-COOH usando condiciones normalizadas tales como HOBt, DCC, N-metilmorfolina en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente 0 °C. La oxidación del alcohol con un reactivo oxidante tal como un peryodinano de Dess-Martin en un disolvente tal como CH2Cl2 seguido de ciclación usando trifenilfosfina y yodo en presencia de una base tal como Et_3N da como resultado el respectivo derivado de oxazol. Los derivados de ácido deseados se pueden obtener por saponificación de la función éster utilizando procedimientos conocidos en la técnica tal como el tratamiento con una base tal como LiOH ac. en un disolvente tal como dioxano.



Esquema 3: síntesis de oxazol (4)

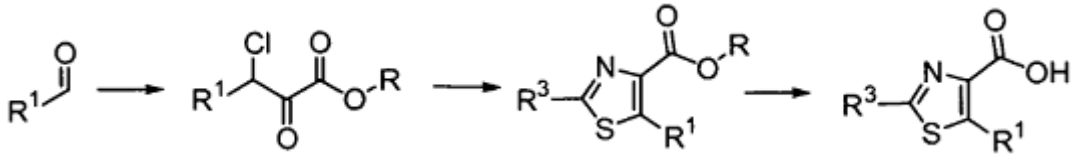
Alternativamente, los compuestos de estructura 6 en donde Q representa O se puede preparar como se ha descrito en el Esquema 4 utilizando la siguiente secuencia: a) formación de un cloruro de ácido por tratamiento de un ácido adecuado de fórmula R_1COOH con cloruro de oxalilo y DMF catalítico en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano a

una temperatura de aproximadamente ta; b) ciclación del cloruro de ácido resultante en un disolvente tal como THF usando isocianoacetato de etilo en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 75 °C; c) apertura del oxazol resultante usando cloruro de acetilo en un disolvente tal como EtOH a una temperatura entre 10 y 85 °C; d) reacción de la amina con un anhídrido de fórmula $R^3C(O)$-O-$C(O)R^3$ en presencia de una base tal como acetato de sodio en un disolvente tal como agua. Alternativamente, la amina puede reaccionar con un cloruro de ácido adecuado de fórmula $R^3C(O)Cl$ en presencia de una base tal como trietilamina; e) ciclación tras adición de un ácido tal como ácido sulfúrico concentrado a una temperatura de aproximadamente ta; y f) saponificación de la función éster utilizando procedimientos conocidos en la técnica tal como el tratamiento con una base tal como NaOH ac. en un disolvente tal como THF.



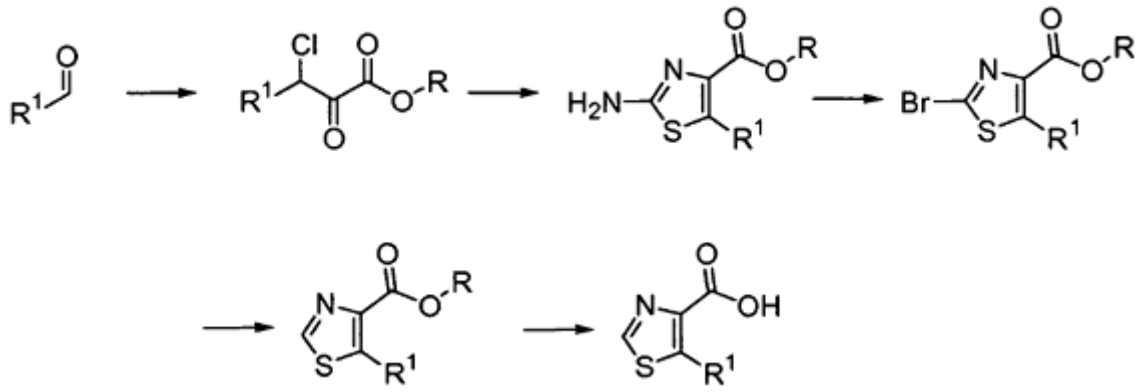
Esquema 4: síntesis de oxazol (5)

Los compuestos de estructura 6 en los que Q representa S se pueden preparar haciendo reaccionar en primer lugar dicloroacetato de metilo con derivados de benzaldehído comerciales R^1-CHO en presencia de una base tal como KOt-Bu en un disolvente tal como THF. Los compuestos deseados de estructura 6 en los que Q representa S y R^3 representa (alquilo C_1-C_4) o ciclopropilo se obtienen como se describe en el Esquema 5 mediante transformación posterior (ciclación) con las respectivas tioamidas en un disolvente tal como MeCN seguido por saponificación de la función éster utilizando procedimientos conocidos en la técnica tal como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH. Los respectivos benzaldehídos R^1CHO están disponibles en el comercio o son bien conocidos en la técnica. Las tioamidas están disponibles en el comercio o, alternativamente, se pueden sintetizar a partir de carboxamidas comerciales con reactivo de Lawesson.



Esquema 5: síntesis de tiazol (1), en donde R^3 representa alquilo (C_1-C_4) o ciclopropilo

Alternativamente, los compuestos deseados de estructura 6 en los que Q representa S y R^3 representa hidrógeno se pueden obtener como se describe en el Esquema 6 haciendo reaccionar dicloroacetato de metilo con derivados de benzaldehído R^1-CHO comerciales en presencia de una base tal como KO*t*-Bu en un disolvente tal como THF. Una posterior transformación con tiourea comercial seguida por tratamiento con una base tal como bicarbonato de sodio da como resultado el derivado de aminotiazol. La transformación de Sandmeyer usando un derivado de Cu(II) tal como $CuBr_2$ seguido por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico como Pd/C, Pt/C o PtO_2 da como resultado el éster deseado. La saponificación de la función éster se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos en la técnica tal como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH.



Esquema 6: síntesis de tiazol (2)

Los correspondientes cloruros de ácido de estructura 6 se preparan a una temperatura de aproximadamente ta a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos por reacción con un reacción tal como cloruro de oxalilo en presencia de DMF en un disolvente adecuado tal como tolueno.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separar con procedimientos conocidos del experto en la técnica: por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC en una fase estacionaria quiral tal como la columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 µm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 µm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 µm) o una columna AD-H (5 µm). Las condiciones típicas de una HPLC quiral son una mezcla isocrática del eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como Et_3N o dietilamina) y eluyente B (hexano), a un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

Parte experimental

Abreviaturas (tal como se usan en el presente documento y en la descripción anterior)

Ac	acetilo
AcCl	cloruro de acetilo
AcCN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
aq.	acuoso
atm	atmósfera
Boc	*terc*-butoxicarbonilo
pe	punto de ebullición
BSA	albúmina de suero bovino
Bu	Butilo
BuLi	*n*-butil litio
ca.	aproximadamente
cat.	catalítica
COAD	enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias
COLD	enfermedad obstructiva crónica de los pulmones
COPD	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
DAD	matriz de detección de diodos
DBU	1,8-diazabiciclo [5,4.0]undec-7-eno;
DC	células dendríticas
DCC	*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida
PL-DCC	*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida soportada en polímero
DCE	1,2-dicloroetano
DIPEA	diisopropiletilamina
DiBAL	hidruro de di-*iso*-butilaluminio
DMAP	4-*N,N*-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforilazida
EA	acetato de etilo
CE_{50}	concentración eficaz semimáxima
EIA	inmunoensayo enzimático
EDC	Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
ELSD	detección de evaporación por dispersión de luz

eq.	equivalente(s)
ES+	electropulverización, ionización positiva
Et	etilo
Éter o Et_2O Et_3N	dietil éter trietilamina
EtOH	etanol
FA	ácido fórmico
FAD	familiar autosómico dominante
FC	cromatografía instantánea en columna de gel de sílice
FLIPR	lector de placas mediante formación de imagen de fluorescencia
FPRL1	análogo al receptor péptido formulo-1
FPRL2	análogo al receptor péptido formulo-2
h	hora(s),
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
HBSS	disolución de sales equilibrada de Hank
hept	heptano
HIV	virus de la inmunodeficiencia humana
HOBt	hidroxibenzotriazol
HOAt	7-aza-1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
lem	longitud de onda de emisión
lex	longitud de onda de excitación
LPS	lipopolisacárido
m-CPBA	ácido *meta*-cloroperbenzoico
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
mM	milimolar
µM	micromolar
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
MPLC	cromatografía líquida de media presión
MS	espectrometría de masas
Ms	metanosulfonilo
nm	nanómetro
nM	nanomolar
NMO	*N*-metilmorfolina-*N*-óxido
NMR	resonancia magnética nuclear
OAc	acetato
org.	orgánico
p	para
p-TsOH	ácido *para*-toluensulfónico
PG	grupo protector
PL-Deta	dietilentriamina soportada en poliestireno
PL-HCO3	hidrogenocarbonato soportado en poliestireno versión MP (macroporoso)
PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio-hexafluoro-fosfato
sal de Rochelle	tartrato de sodio potasio
rf	factor de retención
rpm	revoluciones por minuto
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
SCX	intercambiador catiónico fuerte
Si-DCC	DCC unido a sílice de Silicycle
sol.	disolución
TBA(B)	tetra-*n*-butilamonio (bromuro)
TBDMS	*terc*-butil-dimetil-sililo
TBAF	fluoruro de tetra-*n*-butilamonio
TBME	*terc*-butil metil éster
TBDPS	*terc*-butil-difenil-sililo
TBTU	tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
*t*Bu	*terc*-butilo, butilo terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPS	tri-isopropil-sililo
TLC	cromatografía en capa fina
TMS	trimetil-sililo

TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
tR	tiempo de retención
TsOH	ácido *p*-toluenulfónico monohidrato
UV	ultravioleta
Vis	visible

I Química

General. Todas las temperaturas se han indicado en grados Celsius (°C.). Salvo que se indique de otra forma, las reacciones tienen lugar a ta.

Como material SCX, se utilizó SiliaBond® SCX de Silicycle.

La cromatografía analítica en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de 0,2 mm: Merck, Gel de sílice 60 F_{254}. La cromatografía preparativa en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de 0,2 o 0,5 mm: Merck, Gel de sílice 60 F_{254}. La detección se llevó a cabo con UV o una disolución de $KMnO_4$ (3 g), K_2CO_3 (20 g), NaOH al 5% (3 ml) y H_2O (300 ml) con calentamiento posterior.

La cromatografía instantánea en columna (FC) y la filtración se llevaron a cabo usando *gel de sílice 60 Merck* (0,063-0,200) o *gel de sílice Macherey-Nagel* (0,063-0,200 mm); elución con EA, hept, CH_2Cl_2, $CHCl_3$, MeOH o sus mezclas.

La MPLC se llevó a cabo usando columnas isolute® SPE Flash SI II de International Sorbent Technology, elución con EA, hept, CH_2Cl_2, MeOH o sus mezclas.

Condiciones 01 de LC-MS (si no se indica de otra forma): Analítica: Thermo Finnigan MSQ Surveyor MS con bomba binaria Agilent 1100 y DAD. Columna: Zorbax SB-AQ 5µm, 4,6 x 50 mm DI de Agilent Technologies. Eluyentes: A: H_2O + 0,04% TFA; B: AcCN; Gradiente: 5% B → 95% B durante 1 min. Caudal: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis + MS, tR se proporciona en min.

Condiciones 02 de LC-MS (si no se indica de otra forma): Analítica: Thermo Finnigan MSQ Plus MS con bomba binaria Agilent 1100 y DAD. Columna: Zorbax SB-AQ 5µm, 4,6 x 50 mm DI de Agilent Technologies. Eluyentes: A: H_2O + 0,04% TFA; B: AcCN; Gradiente: 5% B → 95% B durante 1 min. Caudal: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD + MS, tR se proporciona en min.

Condiciones 05 de LC-MS (si no se indica de otra forma): Analítica: Bomba binaria Dionex GHP 3200, MS: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Xbridge C18 5µM, 4,6 x 50 mm DI de Waters, termostatizada en el compartimento Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H_2O + 0,04% TFA; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 1,0 min. Caudal: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, tR se proporciona en min.

Condiciones 05b de LC-MS (si no se indica de otra forma): Analítica: Bomba binaria Dionex GHP 3200, MS: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Zorbax Extend C18 1,8µM, 4,6 x 20 mm DI de Agilent Technologies, termostatizada en el compartimento Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H_2O + 0,04% TFA; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 1,0 min. Caudal: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, tR se proporciona en min.

Condiciones 06 de LC-MS (si no se indica de otra forma): Analítica: Bomba binaria Dionex HGP-3000, MS: Thermo MSQ MS, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: PolymerLab ELS 2100. Columna: Ascentis C18 2.7 µm, 3 x 30 mm DI de Sigma-Aldrich, termostatizada en el compartimento Dionex TCC-3000. Eluyentes: A: H_2O + 0,05 % TFA; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 2,40 min. Caudal: 3,0 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, tR se proporciona en min.

Condiciones 07 de LC-MS (si no se indica de otra forma): Analítica: Bomba binaria Dionex HGP-3000, MS: Thermo MSQ MS, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: PolymerLab ELS 2100. Columna: Ascentis Express C18 2,7 µm, 2,1 x 30 mm DI de Sigma-Aldrich, termostatizada en el compartimento Dionex TCC-3000. Eluyentes: A: H_2O + 0,04 % TFA; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5% B → 95% B durante 2,40 min. Caudal: 1,8 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, tR se proporciona en min.

HPLC preparativa: X-bridge C18 5µm, 50 x 19 mm DI de Waters. Eluyentes: A: H_2O + 0,5% NH_4OH; B: AcCN; Gradiente: 10 % B → 90 % B durante 5 min. Caudal: 40,0 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD.

HPLC quiral, analítica: a) columna Regis Whelk, 4,6 x 250 mm 10 µm. Eluyente A: EtOH + 0,05% Et_3N. Eluyente B: hexano. Caudal: 1 ml/min. b) ChiralPak AD, 4,6 x 250 mm 5 µm. Eluyente A: EtOH + 0,05% Et_3N. Eluyente B:

hexano. Caudal: 1 ml/min. c) ChiralCel OD, 4,6 x 250 mm 10 µm. Eluyente A: EtOH + 0,1 % Et_3N. Eluyente B: hexano. Caudal: 0,8 ml/min.

HPLC quiral, preparativa: a) columna Regis Whelk 01, 50 x 250 mm Caudal: 100 ml/min. b) ChiralPak AD, 20 x 250 mm Caudal: 10 ml/min. c) ChiralCel OD, 20 µm, 50 mm x 250 mm. Caudal: 100 ml/min.

RMN: *Bruker Avance 400* (400 MHz); *Varian Mercury 300* (300 MHz); los desplazamientos químicos se proporcionan con respecto al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, p = quintuplete, hex = hextete, hept = heptete, m = multipletes, br = amplio, las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz.

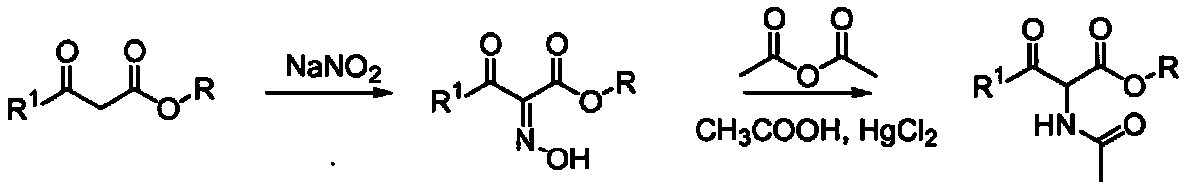
Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero sin limitar el alcance de la misma.

Procedimientos generales

Procedimiento general E: Hidrólisis del éster:

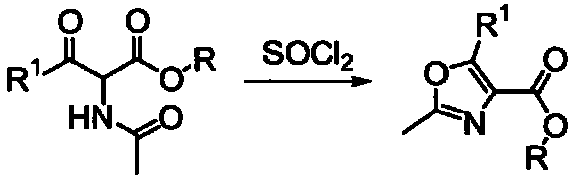
Una disolución 0,5 M del respectivo éster de ácido carboxílico (1,0 eq.) en una mezcla 3:1 de THF y el correspondiente alcohol alquílico, por ej. MeOH o EtOH, se trató con NaOH 1 M ac. (2,0 eq.). Tras agitar durante 3 h, se formó una suspensión de color blanco y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a 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 en un baño de hielo y se acidificó (pH = 3-4) por adición de HCl 1 M aq. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con agua fría para dar como resultado el derivado de ácido carboxílico deseado tras el secado.

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



En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2,5 M del respectivo derivado del éster del ácido 3-oxo-propiónico (1,0 eq.) en ácido acético glacial se enfrió a 10 °C y a esta temperatura se añadió una disolución 8,2 M de $NaNO_2$ (1,16 eq.) en agua. Tras completar la adición (15 min), la disolución se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. A continuación, la disolución se vertió sobre agua (5,3 veces el volumen de ácido acético glacial) y tras unos pocos minutos, los cristales empezaron a aparecer. Esta suspensión se enfrió en un baño de hielo y los cristales se recogieron por filtración. La torta se lavó varias veces con agua fría y el agua se eliminó por destilación en azeótropo con tolueno bajo presión reducida para dar el respectivo derivado del éster del 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 para 1,0 mmol) del correspondiente derivado del éster del ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-propiónico. A esta disolución se añadió acetato de sodio (0,06 eq.) y $HgCl_2$ (0,002 eq.). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h, y a continuación se enfrió a ta y se filtró. El sólido se lavó con éter, se recuperó el filtrado orgánico, se lavó 3 veces con agua y una vez con K_2CO_3 1 M aq. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante FC para dar como resultado el derivado de éster del ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico deseado.

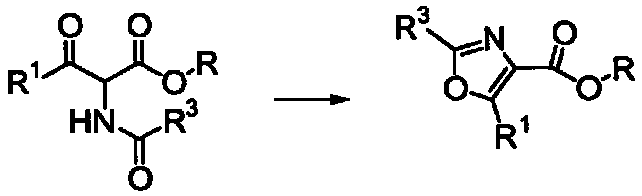
Procedimiento general G: Ciclación (1):



En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 1,6 M del correspondiente derivado de éster del ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico (1,0 eq.) en cloroformo se enfrió a aproximadamente 0 °C en un baño de hielo/NaCl. Se añadió $SOCl_2$ (1,4 eq.) a la disolución agitada y la temperatura se mantuvo a aproximadamente 0 °C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante una hora. Se añadieron otros 0,25 eq. de $SOCl_2$ y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura de reflujo durante una hora más. El exceso de $SOCl_2$ se desactivó

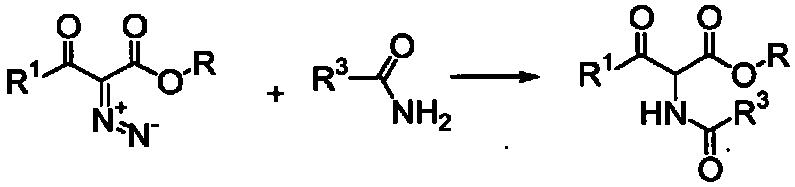
con K_2CO_3 1 M aq. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado el derivado de oxazol deseado.

Procedimiento general H: Ciclación (2):



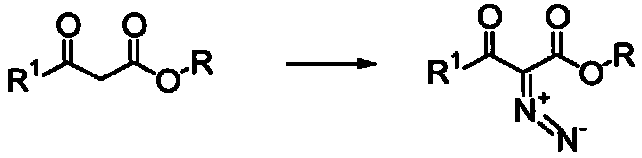
En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), Et_3N (4,1 eq.) seguido por una disolución 0,1 M del correspondiente derivado de éster del ácido 2-(carbonil-amino)-3-oxo-propiónico (1,0. eq.) en CH_2Cl_2 se añadieron a una disolución 0,2 M de trifenilfosfina (2,0 eq.), y yodo (2,0 eq.) en CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante FC para dar como resultado el derivado de oxazol deseado.

Procedimiento general I: *N*-Inserción:



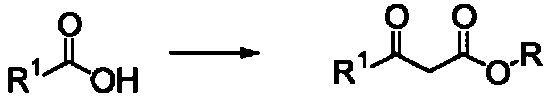
En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 0,5 M del diazoderivado (1,0 eq.) en 1,2-dicoroetano se añadió durante 1,5 h a una disolución a temperatura de reflujo del derivado de carboxamida (1,0 eq.) y (tetrakis(acetato)dirodio(II) dihidrato, 0,05 eq.) en 1,2-dicloroetano (3 ml por mmol de derivado de carboxamida). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura de reflujo. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante FC para dar como resultado el derivado de éster del ácido 2-(carbonil-amino)-3-oxopropiónico deseado.

Procedimiento general J: Diazonización:



En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 0,17 m del derivado del éster del ácido 3-oxo-propiónico (1,0 eq.) en AcCN se trató a 0 °C con 4-acetamido-bencenosulfonil azida (1,0 eq.) seguido por Et_3N (3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se trituró en éter hidrocarburo ligero y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante FC para dar como resultado el diazoderivado deseado.

Procedimiento general K: Condensación de Claisen:



A) En un matraz de fondo redondo equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), se trató una disolución 1,3 M del derivado de ácido (1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano a ta con unas pocas gotas de DMF seguido por cloruro de oxalilo (1,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta seguido por 20 min a 80 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida.

B) En un matraz de fondo redondo equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2),

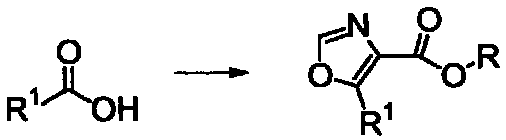
una disolución 0,83 M de monoetil éster de potasio del ácido malónico (2 eq.) en acetonitrilo se trató a 10 °C con cloruro de magnesio (2,5 eq.) y la suspensión se agitó a 10 °C durante 30 min y a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota durante 15 min con la disolución de cloruro de ácido preparada en A, seguido por Et_3N (2 eq.). La disolución resultante se agitó durante 20 h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se arrastró mediante tolueno. El residuo se capturó en tolueno (1,5 ml por mmol de monoetil éster de potasio del ácido malónico) y se trató a 10 °C con la misma cantidad de HCl 4 M que de tolueno. La capa orgánica se lavó dos veces con HCl 4 M, agua, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida.

El residuo se purificó mediante FC para dar como resultado el derivado deseado.

Procedimiento general L: Desprotección del dioxolano:

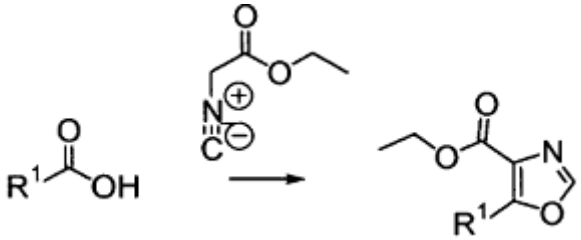
A un vial de vidrio que contiene una disolución 0,05M del dioxolano en MeOH se añadió ácido tósico unido a gel de sílice (70 mg por 0,05 mmol de dioxolano, ácido tósico unido a gel de sílice R60530B de Silicycle) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se filtró La purificación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

Procedimiento general M: Ciclación (3):



En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 0,5 M del ácido (1,0 eq.) en DMF se trató a ta con carbonato de potasio sesquihidrato o, alternativamente con DIPEA (de 1,2 eq. a 1,5 eq.) seguido por una disolución 2,0 M de isocianoacetato de metilo (de 1,5 eq. a 3.2 eq.) en DMF y la mezcla se agitó a ta durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una disolución 0,67 M de DPPA (1,1 eq.) en DMF. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y a ta durante 15 h. A continuación se vertió en una mezcla 1:1 de EA y tolueno y la capa orgánica se lavó con agua, ácido cítrico al 10 %, agua y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante FC para dar como resultado el derivado deseado.

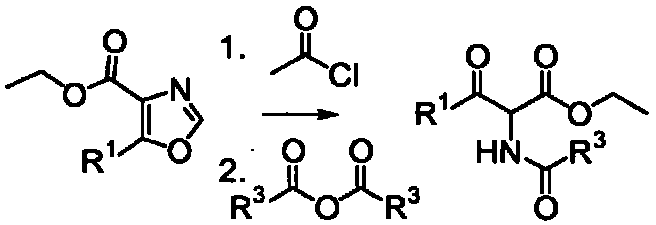
Procedimiento general N: Ciclación (4):



A) En un matraz de fondo redondo equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), se trató una disolución 1 M del derivado de ácido (1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano a ta con unas pocas gotas de DMF seguido por cloruro de oxalilo (1,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta seguido por 20 min a 80 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida.

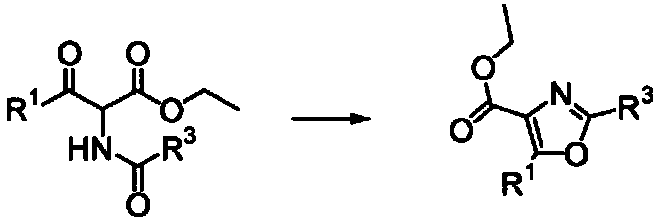
B) En un matraz de fondo redondo equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 0,7 M de isocianoacetato de etilo (1 eq.) en THF se trató con DMAP (0,1 eq.) y Et_3N (2,2 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C antes de añadir gota a gota una disolución en THF (1/5 del volumen utilizado para la disolución de isocianoacetato de etilo) del cloruro de ácido preparado en A, y la mezcla se agitó a continuación a 75 °C durante 1,5 h. Se añadió HCl al 25 % seguido por TBDME. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante FC para dar como resultado el derivado deseado.

Procedimiento general O: Apertura del oxazol y *N*-acetilación:



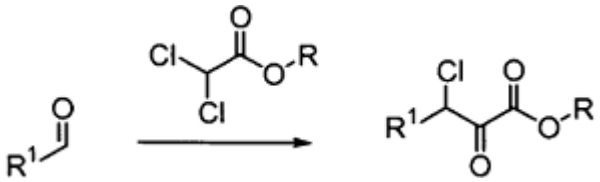
En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 0,43 M del derivado de oxazol (1,0 eq.) en EtOH se trató a 0 °C con cloruro de acetilo (9 eq.) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató a 0 °C con una disolución 1,3 M de acetato de sodio (2 eq) en agua. El anhídrido (del correspondiente cloruro de ácido) (2 eq.) se añadió a continuación gota a gota. Después de 30 min, se añadió TBDME y la fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante FC para dar como resultado el derivado deseado.

Procedimiento general P: Ciclación (5):



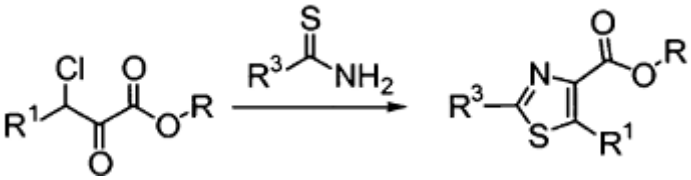
En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 0,65 M de la amida en ácido sulfúrico conc. se agitó a ta durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo varias veces con 4-metil-pentanona. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se puede purificar mediante FC para dar como resultado el derivado deseado.

Procedimiento general R: Condensación



En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del derivado del aldehído (1 eq.) en éster metílico del ácido dicloroacético (1,0 eq.) se añadió durante 1 h a una suspensión 1,45 M de KO*t*-Bu (1,0 eq.) en THF a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a -78 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para dar como resultado el correspondiente derivado del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico.

Procedimiento general S: Ciclación (6):

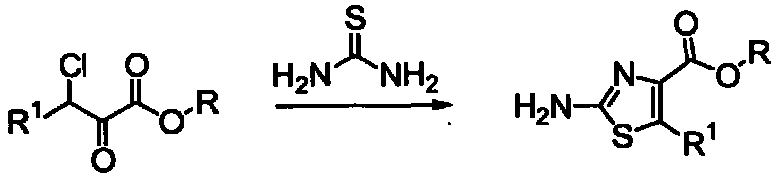


R^3 representa alquil (C_1-C_4) o ciclopropilo

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 0,5 M de la respectiva tioamida (1,0 eq.) en MeCN se añadió a una disolución 2,2 M del respectivo derivado del éster del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (1,0 eq.) en MeCN junto con tamices moleculares de 4A (91 mg por mmol de tioamida). Tras agitar durante 5 h a ta, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y el precipitado obtenido se eliminó por filtración. El residuo se lavó con MeCN frío, se secó, se disolvió en

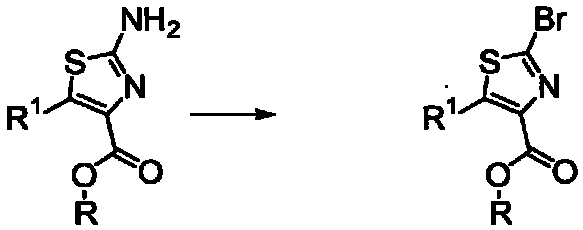
MeOH (1,12 veces la cantidad de MeCN utilizada con la tioamida) y se agitó a 50 °C durante 6 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar el correspondiente derivado de éster del ácido tiazol-4-carboxílico.

Procedimiento general T: Ciclación (7):



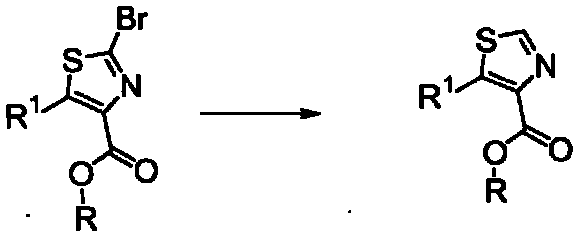
En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 0,57 M del derivado de éster del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (1,0 eq.) en acetona se añadió a una disolución 0,72 M de tiourea (1,0 eq.) en acetona. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 57 °C. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua para obtener una disolución 0,2 M, que se trató con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ hasta alcanzar pH 7. La mezcla se extrajo a continuación con éter, Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado el derivado de 2-amino-tiazol deseado.

Procedimiento general U: Reacción de Sandmeyer:



En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 0,18 M de $CuBr_2$ (0,97 eq.) en AcCN se trató cuidadosamente con nitrito de isoamilo (1,45 eq.) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y el derivado del éster del ácido 2-amino-tiazol-4-carboxílico (0,86 eq.) se añadió a continuación en porciones. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a ta, a continuación a 40 °C durante 30 minutos, y a 65 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante FC para dar como resultado el derivado de bromo deseado.

Procedimiento general V: Deshalogenación:



En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera de H_2, una disolución 0,16 M del bromuro (1,0 eq.), en EtOH se redujo con Pd/C (Pd al 10 %, 200 mg para 1 mmol del bromuro). La mezcla de reacción se filtró con celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado el derivado reducido deseado.

<u>Síntesis de los compuestos intermedios</u>

Éster metílico del ácido 6-oxo-heptanoico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de ácido 5-acetilvalérico (7,54 g, 50,21 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 (35 ml) y MeOH (14 ml) se trató con H_2SO_4 conc. (0,14 ml, 2,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 . La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (50:1 → 1:2 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de

color naranja.

Éster metílico del ácido 5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-pentanoico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido -6-oxo-heptanoico (7,96 g, 50,32 mmol) en etilenglicol (55,0 ml) se trató con ortoformiato de trimetilo (10,65 ml, 110,14 mmol) seguido por $LiBF_4$ (963 mg, 10,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre EA y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$.Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (50:1 → 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo oscuro. TLC: rf (3:1 hept-EA) = 0,30.

Ácido 5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-pentanoico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentanoico (5,43 g,: 26,85 mmol) en una mezcla de THF (70 ml) y agua (70 ml) se trató a ta con hidróxido de litio monohidrato (1,45 g, 34,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. El THF se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se lavó con EA, se concentró a presión reducida y se vertió sobre una disolución acuosa saturada fría de NH_4, El pH se ajustó a 4-5 con HCl 1 N y la fase acuosa se extrajo con EA (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 → 1:2 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,68 min $[M+H]+$ = 189,52.

Éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-[5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-pentanoilamino]-propiónico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del ácido 5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-pentanoico (4,78 g,: 25,40 mmol) en THF (165 ml) a -30°C se trató secuencialmente con Et_3N (7,50 ml, 53,33 mmol) seguido por cloroformiato de isobutilo (3,81 ml, 27,94 mmol). Tras agitar durante 1 h a -30 °C, se añadió clorhidrato de metiléster de serina (4,43 g, 37,94 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a ta durante 3 h y se agitó durante 16 h más a ta. La suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con THF y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (9:1 → 0:9 hept-EA-MeOH) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: rf (1000:50:4 CH_2Cl_2-MeOH-NH_3) = 0,1. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,63 min $[M+H]+$ = 290,25.

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-metil-[1,3]d ioxolan-2-il)-butil]-4,5-dihidro-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentanoilamino]-propiónico (1,40 g, 4,84 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió a -10°C a una disolución de hidróxido de ((metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio) (1,43 g, 5,81 mmol) en THF seco (35 ml) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura de reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. TLC: rf (1000:50:4 CH_2Cl_2-MeOH-NH_3) = 0,45.

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-butil]-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 2-[4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-4-carboxílico (1,04 g, 3,83 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a 0 °C se trató con DBU (0,72 ml, 4,79 mmol). A continuación, se añadió bromotriclorometano (0,95 ml, 9,58 mmol) se añadió gota a gota durante 20 min y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h y a continuación durante la noche. Se añadieron cantidades adicionales de DBU (0,72 ml, 4,79 mmol) y bromotriclorometano (0,95 ml, 9,58 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. Se añadió a continuación una disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 → 1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. TLC: rf (1000:50:4 CH_2Cl_2-MeOH-NH_3) = 0,25. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,84 min $[M+H]+$ = 270,35.

Ácido 2-[4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-butil]-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 2-[4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butil]-oxazol-4-carboxílico (713 mg, 2,65 mmol) en THF (15 ml) se trató a ta con NaOH 1 N (6,7 ml, 6,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se trató con una

disolución acuosa saturada de NH_4, y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. TLC: rf (4:1 CH_2Cl_2-Me-OH) = 0,5. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,75 min $[M+H]+$ = 256,31.

2-[4-(2-Metil-[1,3] dioxolan-2-il)-butil]-oxazol-4-carbonil azida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión del ácido 2-[4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-butil]-oxazol-4-carboxílico (489 mg, 1,92 mmol) en tolueno (20 ml) se trató con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,20 ml, 2,30 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 2-[4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-butil]-oxazol-4-carbonilo como un aceite de color amarillo. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,96 min $[M+H]+$ = 274,37.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), este cloruro de 2-[4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-butil]-oxazol-4-carbonilo bruto se disolvió en acetona (18,0 ml). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de azida de sodio (314 mg, 4,79 mmol) en H_2O (2,0 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h y a ta durante 45 min. La mezcla se concentró a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) y a continuación se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,89 min $[M+H]+$ = 281,38.

2-Cloro-bencil éster del ácido {2-[4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-butil]-oxazol-4-il}-carbámico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de 2-[4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-butil]-oxazol-4-carbonil azida (28 mg, 0,10 mmol) en xileno (5 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió alcohol 2-clorobencílico (0,10 ml, 1,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140°C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 → 1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,60. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,05 min $[M+H]+$ = 395,36.

Éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-(6-oxo-heptanoilamino)-propiónico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de ácido 6-oxo-heptanoico comercial (2,00 g, 13,32 mmol) en THF (82 ml) a -30 °C se trató secuencialmente con Et_3N (3,89 ml, 27,97 mmol) seguido por cloroformiato de isobutilo (1,95 ml, 14,65 mmol). Tras agitar durante 1 h a -30 °C, se añadió clorhidrato de metiléster de serina (2,32 g, 14,65 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a ta y se agitó durante 2 h más a ta. La suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con THF y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (97:3 EA-MeOH) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: rf (97:3 EA-MeOH) = 0,26. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,56 min $[M+H]+$ = 246,44.

Éster metílico del ácido 2-(5-oxo-hexil)-4,5-dihidro-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-(6-oxo-heptanoilamino)-propiónico (1,50 g, 6,12 mmol) en THF seco y desgasificado (24 ml) se añadió a -10 °C a una disolución de hidróxido de ((metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio) (1,79 g, 7,31 mmol) en THF seco y desgasificado (24 ml) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h. A continuación, la mezcla se dejó enfriar a ta y se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (97:3 EA-MeOH) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. TLC: rf (97:3 EA-MeOH) = 0,37. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,62 min $[M+H]+$ = 228,53.

Éster metílico del ácido 2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), hexametilentetramina (1,45 g, 4,40 mmol) y DBU (1,54 ml, 10,20 mmol) se añadieron a una suspensión agitada de bromuro de cobre (II) (2,28 g, 10,20 mmol) en CH_2Cl_2 seco y desoxigenado (30 ml), Después de 20 min, se añadió una disolución desoxigenada del éster metílico del ácido 2-(5-oxo-hexil)-4,5]-dihidro-oxazol-4-carboxílico (931 mg: 4,10 mmol) en CH_2Cl_2 (11 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre EA (50 ml), y 50 ml de una mezcla 1:1 de una disolución saturada acuosa de NH_4Cl y una disolución acuosa al 25% de NH_4OH. La capa acuosa se extrajo con EA (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de una mezcla 1:1 de una disolución saturada acuosa de NH_4Cl y una disolución acuosa al 25% de NH_4OH seguido por ácido cítrico al 10 % (50 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro. TLC: rf (1:4 hept-EA) = 0,37. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,78 min, $[M+H]^+$ =

226,47.

Éster metílico del ácido 2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-carboxílico (410 mg, 1,82 mmol) en tolueno (4,0 ml) se trató con trifluoruro de bis(2-metoxietil) aminoazufre (4,24 g, 18,20 mmol) seguido por etanol (0,02 ml) y la mezcla se agitó a continuación durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió suavemente sobre una disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 (20 ml) y se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,31. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,95 min, $[M+H]^+$ = 248,28.

Ácido 2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-carboxílico (320 mg, 1,29 mmol) en THF (13 ml) se trató a ta con NaOH 1 N (6,5 ml, 6,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N (13 ml) y se extrajo dos veces con EA (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,84 min, $[M+H]^+$ = 234,45.

2-(5,5-Difluoro-hexil)-oxazol-4-carbonil azida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de ácido 2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-carboxílico (280 mg, 1,20 mmol) en tolueno (12 ml) se trató a 0 °C con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,13 ml, 1,44 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-carbonilo como un aceite de color marrón.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de este cloruro de 2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-carbonilo bruto se disolvió en acetona seca (12,0 ml). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de azida de sodio (196 mg, 2,98 mmol) en H_2O (1,4 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,98 min, $[M+H]^+$ = 259,09.

***Terc*-butil éster del ácido [2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-carbonil azida (185 mg, 0,72 mmol) en xileno (3,0 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió *terc*-butanol (0,67 ml, 7,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: rf (4:1 hept-EA) = 0,24. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,06 min.

***Terc*-butil éster del ácido 2-(5,5-Difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carbonil)-carbámico:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico (74 mg, 0,34 mmol) en tolueno (2,0 ml) se trató con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,10 ml, 1,18 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carbonilo.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido [2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico (74 mg, 0,24 ml) en THF (2.0 ml) se añadió a una suspensión de NaH (26 mg, 0, 60 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 30 min. Se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una disolución del cloruro de 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carbonilo anteriormente preparado en THF (1,5 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0 °C seguido por 2 h a ta. A continuación se añadió agua, y la capa acuosa se extrajo varias veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (7:3 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,18. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,17 min, $[M+H]^+$ = 504,17.

Ácido 2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-carboxílico (464 mg, 2,06 mmol) en THF (20 ml) se trató a ta con NaOH 1 N (10 ml, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N (20 ml) y se extrajo dos veces con EA (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,68 min.

2-(5-Oxo-hexil)-oxazol-4-carbonil azida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de ácido 2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-carboxílico (403 mg, 1,91 mmol) en tolueno (19 ml) se trató a 0 °C con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,20 ml, 2,29 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-carbonilo como un aceite de color marrón.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de este cloruro de 2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-carbonilo bruto se disolvió en acetona seca (19,0 ml). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de azida de sodio (315 mg, 4,79 mmol) en H_2O (2,2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,82 min.

***Terc*-butil éster del ácido [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-carbonil azida (443 mg, 1,88 mmol) en xileno (8,0 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió *terc*-butanol (1,76 ml, 18,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,30. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,94 min.

***Terc*-butil éster del ácido [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-(5-fenil-oxazol-4-carbonil)-carbámico:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico comercial (67 mg, 0,35 mmol) en tolueno (1,0 ml) se trató con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,08 ml, 0,91 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 5-fenil-oxazol-4-carbonilo como un aceite de color marrón.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico (65 mg, 0,23 ml) en THF (2.0 ml) se añadió a una suspensión de NaH (12 mg, 0, 28 mmol) en THF (1,0 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 30 min. Se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una disolución del cloruro de 5-fenil-oxazol-4-carbonilo anteriormente preparado en THF (1,0 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0 °C seguido por 16 h a ta. A continuación se añadió agua, y la capa acuosa se extrajo varias veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:1 → 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,39. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,06 min, $[M+H]^+$ = 454,20.

***Terc*-butil éster del ácido (2-Metil-5-m-tolil-oxazol-4-carbonil)-[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico (53 mg, 0,25 mmol) en tolueno (1,0 ml) se trató con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,08 ml, 0,86 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 30 min. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carbonilo.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico (50 mg, 0,18 ml) en THF (1.0 ml) se añadió a una suspensión de NaH (19 mg, 0, 43 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 30 min. Se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una disolución del cloruro de 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carbonilo anteriormente preparado en THF (1,0 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0 °C seguido por 2 h a ta. A continuación se añadió agua, y la capa acuosa se extrajo varias veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y

el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,32. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,10 min, $[M+H]^+$ = 482,06.

***Terc*-butil éster del ácido [5-(3-Fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de ácido 5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico (55 mg, 0,25 mmol) en tolueno (1,0 ml) se trató con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,08 ml, 0,86 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 30 min. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonilo como un aceite de color marrón.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico (50 mg, 0,18 ml) en THF (1.0 ml) se añadió a una suspensión de NaH (19 mg, 0, 43 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 30 min. Se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una disolución del cloruro de 5-(3-fluorofenil)-tiazol-4-carbonilo anteriormente preparado en THF (1,0 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0 °C seguido por 2 h a ta. A continuación se añadió agua, y la capa acuosa se extrajo varias veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,20. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,06 min, $[M+H]^+$ = 487,91.

***Terc*-butil éster del ácido [5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carbonil]-[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico (51 mg, 0,25 mmol) en tolueno (1,0 ml) se trató con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,08 ml, 0,86 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 30 min. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carbonilo como un aceite de color marrón.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico (50 mg, 0,18 ml) en THF (1.0 ml) se añadió a una suspensión de NaH (19 mg, 0, 43 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 30 min. Se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una disolución del cloruro de 5-(4-fluorofenil)-oxazol-4-carbonilo anteriormente preparado en THF (1,0 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0 °C seguido por 16 h a ta. A continuación se añadió agua, y la capa acuosa se extrajo varias veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,21. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,07 min, $[M+H]^+$ = 472,48.

***Terc*-butil éster del ácido (2-etil-5-fenil-oxazol-4-carbonil)-[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico (54 mg, 0,25 mmol) en tolueno (1,0 ml) se trató con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,08 ml, 0,86 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 30 min. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carbonilo.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico (50 mg, 0,18 ml) en THF (1.0 ml) se añadió a una suspensión de NaH (19 mg, 0, 43 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 30 min. Se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una disolución del cloruro de 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carbonilo anteriormente preparado en THF (1,0 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0 °C seguido por 16 h a ta. A continuación se añadió agua, y la capa acuosa se extrajo varias veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,25. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 482,83.

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

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de 3-fenil-acrilamida (10,31 g, 67,95 mmol) y $NaHCO_3$ (28,47 g, 339,73 mmol) en THF (260 ml) se trató con éster etílico del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (13,04 ml, 88,33 mmol) y la mezcla de

reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 15 h. A continuación se añadió de nuevo éster etílico del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (13,04 ml, 88,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación en celite y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en (30 ml) y se trató a 0 °C, gota a gota, con anhídrido trifluoroacético (30,0 ml, 215,83 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. Se añadió a continuación una disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 y la mezcla se extrajo con EA (3 x 150 ml). se secó con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:9 EA-hept) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. TLC: rf (1:9 EA-hept) = 0,1. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$ = 244,48.

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

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de $NaIO_4$ (3,21 g, 15,00 mmol) en agua (26,0) se añadió lentamente a una suspensión fuertemente agitada de gel de sílice (15,0 g) en acetona (60,0 ml). La mezcla se concentró a continuación a presión reducida y el sólido aglomerado se suspendió en CH_2Cl_2 y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió CH_2Cl_2 (40,0 ml), y la mezcla de reacción se trató a ta con éster etílico del ácido (*E*)-2-estiril-oxazol-4-carboxílico (1,22 g, 5,00 mmol) y $RuCl_3$ hidrato (82 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min en la oscuridad, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:9 a 1:2 EA-hept) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. TLC: rf (3:2 EA-hept) = 0,21. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,51 min; $[M+H_2O+H]+$ = 188,50.

Éster etílico del ácido 2-hidroximetil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), el éster etílico del ácido 2-formil-oxazol-4-carboxílico (272 mg, 1,61 mmol) se disolvió en EtOH (5,0 ml), Se añadió $NaBH(OAc)_4$ (112 mg, 2,84 mmol) a 0 °C en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió a continuación una disolución saturada acuosa de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EA (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (EA) = 0,50. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,58 min; $[M+H]^+$ = 172,03.

Éster etílico del ácido 2-metanosulfoniloximetil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster etílico del ácido 2-hidroximetil-oxazol-4-carboxílico (345 mg, 2,02 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) se trató a 0 °C con Et_3N (0,40 ml, 2,87 mmol) seguido por DMAP (25 mg, 0,20 mmol) y Ms-Cl (0,20 ml, 2,60 mmol). Tras agitar durante 2 h a 0 °C, la reacción se detuvo rápidamente con agua (5 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:2 → 1:1 EA-hept) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. TLC: rf (1:1 EA-hept) = 0,23. Condiciones 01 de LC-MS: t_R = 0,73 min; $[M+H]^+$ = 249,94.

Éster metílico del ácido 2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster etílico del ácido 2-metanosulfoniloximetil-oxazol-4-carboxílico (160 mg, 0,64 mmol) y TBAB (41 mg, 0,13 mmol) en acetona seca (9,0 ml) se trató a ta con una disolución de clorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-5-il)etan-1-ona (99 mg, 0,64 mmol) y K_2CO_3 (448 mg, 3,21 mmol) en acetona (4.0 ml). Tras agitar durante 2 días a ta, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y EA, las capas superiores se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro. TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,33. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,80 min, $[M+H]^+$ = 263,97.

Éster etílico del ácido 2-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), K_2CO_3 (356 mg, 2,55 mmol) se añadió a ta a una disolución de éster etílico del ácido 2-metanosulfoniloximetil-oxazol-4-carboxílico (127 mg, 0,51 mmol), TBAB (33 mg, 0,10 mmol) y 4-bromo-1*H*-pirazol (76 mg, 0,51 mmol) en acetona (5.0 ml). Tras agitar durante 2 h a ta, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y EA, las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,27. Condiciones 01 de LC-MS: t_R = 0,84 min, $[M+H]^+$ = 299,96.

2-(3-Acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonil azida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una

atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster etílico del ácido 2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carboxílico (137 mg, 0,52 mmol) en THF (5,0 ml) se trató a ta con NaOH 1 N (2,5 ml, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N (23 ml) y se extrajo con EA (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el ácido 2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carboxílico bruto como una espuma de color marrón intenso. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,64 min, $[M+H]^+$ = 236,13.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión del ácido 2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carboxílico bruto anteriormente obtenido en tolueno (5,0 ml) se trató a ta con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,08 ml, 0,94 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 4 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonilo bruto.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del cloruro de 2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonilo bruto anteriormente obtenido se disolvió en acetona seca (5,0 ml). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de azida de sodio (85 mg, 1,30 mmol) en H_2O (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color naranja. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,78 min, $[M+H]^+$ = 261,01.

***Terc*-butil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetill)-oxazol-4-il]-carbámico:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonil azida (165 mg, 0,63 mmol) en xileno (2,0 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió *terc*-butanol (0,60 ml, 6,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (9:1 → 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,33. Condiciones 01 de LC-MS: t_R = 0,87 min, $[M+H]^+$ = 306,99.

***Terc*-butil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-carbámico:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico (90 mg, 0,37 mmol) en tolueno (2,0 ml) se trató con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,25 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 2 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carbonilo.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de terc-butil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico (76 mg, 0,25 mmol) en THF (1.0 ml) se añadió a una suspensión de NaH (27 mg, 0, 61 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 30 min. Se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una disolución del cloruro de 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carbonilo anteriormente preparado en THF (1,0 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0 °C seguido por 16 h a ta. A continuación se añadió agua, y la capa acuosa se extrajo varias veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,20. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 534,30.

2-(4-Bromo-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonil azida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster etílico del ácido 2-(4-bromol-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carboxílico (153 mg, 0,51 mmol) en THF (5,0 ml) se trató a ta con NaOH 1 N (2,5 ml, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el ácido 2-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carboxílico bruto como un sólido de color amarillo claro. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,72 min, $[M+H]^+$ = 271,89.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión del ácido 2-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carboxílico bruto anteriormente obtenido en tolueno (5,0 ml) se trató a ta con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,08 ml, 0,93 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 3 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 2-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonilo bruto.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del cloruro de 2-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonilo bruto anteriormente obtenido se disolvió en acetona seca (5,0 ml). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de azida de sodio (41 mg, 0,62 mmol) en H_2O (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,86 min.

[5-(2-Metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), a una disolución disponible en el comercio de 2-metil-2-tiofen-2-il-[1,3]dioxolano (5,00 g, 28,49 mmol) en THF (145,0 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *N,N,N',N'*-tetrametil-etilendiamina (4,41 ml, 29,06 mmol) seguida de *n*-BuLi (18,14 ml de una disolución 1,6 M en hexano, 29,06 mmol), manteniendo la temperatura a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo antes de añadir DMF (6,74 ml, 87,22 mmol) gota a gota. El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución saturada acuosa de Na_4Cl (200 ml) y se extrajo con EA (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el 5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofeno-2-carbaldehído bruto como un aceite de color amarillo. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,87 min; $[M+AcCN]_+$ = 240,32. El material bruto se disolvió, bajo atmósfera inerte (N_2) en MeOH (51,2 ml) y se trató a 0 °C, en porciones, durante 20 min, con $NaBH_4$ (1,35 g, 34,19 mmol en cinco porciones iguales). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (90 ml) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 225 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtró, y los disolventes se eliminaron a 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 02 de LC-MS: t_R = 0,73 min; $[M+H]^+$ = 201,46.

[5-(2-Metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acetonitrilo:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]metanol (10,00 g,: 49,94 mmol) en CH_2Cl_2 seco (100 ml) se trató a 0 °C con Et_3N (9,04 ml, 64,92 mmol) seguido por DMAP (610 mg, 4,99 mmol) y Ms-Cl (4,65 ml, 59,92 mmol). Tras agitar durante 2 h a ta, la reacción se detuvo rápidamente con agua (200 ml). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y los disolventes se eliminaron a presión reducida para obtener el 2-(5-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3] dioxolano como un aceite de color amarillo. En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de este 2-(5-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano en DMSO (400 ml) se trató con cianuro de sodio (9,07 g, 185,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua (400 ml) a la mezcla de reacción enfriada, y el producto se extrajo con EA (2 X 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (60:40 hept-EA) proporcionó el compuesto del título: TLC: rf (60:40 hept-EA) = 0,34. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,89 min.

Ácido [5-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de 5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-il] metanol (2,67 g, 12,77 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH y H_2O (11 ml) se trató a ta con KOH (1,43 g, 25,54 mmol). Tras mantener a temperatura de reflujo durante 1,5 h, la mezcla de reacción enfriada se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó cuidadosamente a pH 4-5 con HCl 1 M y el producto se extrajo varias veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,79 min.

Éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-{2-[5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acetilamino}-propiónico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de ácido 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acético (1,25 g, 5,48 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C se trató secuencialmente con DMAP (135 mg, 1,10 mmol), HOBT (1,07 g, 6,80 mmol), EDC (2,68 g, 13,69 mmol) y DIPEA (3,85 ml, 21,9 mmol). Tras agitar durante 1 h a ta, se añadió clorhidrato de metiléster de serina (913 g, 5,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. Se añadió a continuación una disolución saturada acuosa de NH_4Cl y la mezcla se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1000:25:2 CH_2Cl_2-MeOH-NH_4OH) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color naranja. TLC: rf (EA) = 0,3. Condiciones 01 de LC-MS: t_R = 0,68 min; $[M+H]^+$ = 329,94.

Éster metílico del ácido 2-[5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 3-hydroxy-2-{2-[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acetylamino}-propiónico (470 mg, 1,43 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió a 0 °C a una disolución de hidróxido

de ((metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio) (455 mg, 1,83 mmol) en THF seco (10 ml) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. seguido por 15 min a ta. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con EA y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 → 1:0 EA-hept) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (EA) = 0,6. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,70 min, $[M+H_2O+H]+$ = 329,90.

Éster metílico del ácido 2-[5-(2-Metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), hexametilentetramina (273 mg, 1,92 mmol) y DBU (0,29 ml, 1,92 mmol) se añadieron a una suspensión agitada de bromuro de cobre (II) (429 mg, 1,92 mmol) en CH_2Cl_2 seco y desoxigenado (2,0 ml), Después de 20 min, una disolución desoxigenada del éster metílico del ácido 2-[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-4,5-dihidro-oxazol-4-carboxílico (240 mg, 0,77 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre EA (60 ml), y 40 ml de una mezcla 1:1 de una disolución saturada acuosa de NH_4Cl y una disolución acuosa al 25% de NH_4OH. La capa acuosa se extrajo con EA (40 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de una mezcla 1:1 de una disolución saturada acuosa de NH_4Cl y una disolución acuosa al 25% de NH_4OH seguido por ácido cítrico al 10 % (40 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (40 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (2:1 → 1:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. TLC: rf (1:3 hept-EA) = 0,40. Condiciones 01 de LC-MS: t_R = 0,88 min, $[M+H]^+$ = 309,98.

Ácido 2-(5-Acetil-tiofen-2-ilmetil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 2-[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-oxazol-4-carboxílico (570 mg, 1,84 mmol) en THF (20 ml) se trató a ta con NaOH 1 N (10 ml, 10,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N (20 ml) y se extrajo dos veces con EA (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón junto con el ácido 2-[5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-oxazol-4-carboxílico.

2-(5-Acetil-tiofen-2-ilmetil)-oxazol-4-carbonil azida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de la mezcla obtenida anteriormente de ácido 2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-oxazol-4-carboxílico y ácido 2-[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-oxazol-4-carboxílico en tolueno (17 ml) se trató con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,19 ml, 2,13 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 2 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar una mezcla de cloruro de 2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-oxazol-4-carbonilo y cloruro de 2-[5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-oxazol-4-carbonilo.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de esta mezcla bruta de cloruro de 2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-oxazol-4-carbonilo y cloruro de 2-[5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-oxazol-4-carbonilo en acetona seca (12,0 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de azida de sodio (262 mg, 3,98 mmol) en H_2O (1,4 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. La mezcla se concentró a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) y a continuación se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (condiciones 01 de LC-MS: t_R = 0,85 min), $[M+H]+$ = 276,91) junto con 2-[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-oxazol-4-carbonil azida (condiciones 01 de LC-MS: t_R = 0,91 min), $[M+H]+$ = 320,92) como un sólido de color marrón.

2-(3-Bromo-fenil)-2-metil-[1,3] dioxolano:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de 3'-bromoacetofenona (4,67 ml, 33,89 mmol) en etilenglicol (36,4 ml) se trató con ortoformiato de trimetilo (7,58 ml, 69,14 mmol) seguido por $LiBF_4$ (648 mg, 6,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre éter (100 ml) y una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con éter (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (9:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro. TLC: rf (9:1 hept-EA) = 0,44. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,00 min.

Éster metílico del ácido [3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-acético:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano (3,620 g, 14,89 mmol), 2-di-*t*-

butilfosfino-2'-metilbifenilo (931 mg, 2,98 mmol), fosfato de tripotasio monohidrato (11,063 g, 52,12 mmol) y acetato de paladio (II) (334 mg, 1,49 mmol) en tolueno (74 ml) se trató a con acetoacetato de etilo (2,45 ml, 19,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h seguido por 4 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó a durante 30 min a ta. Las capas orgánicas se separaron y se lavaron dos veces con una disolución acuosa al 5 % de NaCl (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color naranja. TLC: rf (4:1 hept-EA) = 0,37. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,96 min, $[M+H]^+$ = 251,21.

Ácido [3-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-fenil]-acético:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster etílico del ácido 3-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)--fenil]-acético (3,27 g, 13,07 mmol) en THF (131 ml) se trató a ta con NaOH 1 N (64 ml, 64,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h toda la noche. La mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente a pH 5-6 con HCl 1 N (20 ml) y se extrajo dos veces con EA (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,79 min.

***Terc*-butil éster del ácido [3-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-fenil]-acético:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una solución desgasificada de diciclohexilamina (1,03 ml, 5,18 mmol) en tolueno (30 ml) se trató a 0 °C con n-BuLi (2,07 ml de una disolución 2,5 M en hexano, 5,18 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. El *terc*-butil éster del ácido acético (0,59 ml, 4,40 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 0 °C durante 50 min. A esta disolución se añadió una suspensión desgasificada de 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-[1,3] dioxolano (972 mg, 4,00 mmol) y $\{[P(t\text{-}Bu)_3]PdBr\}_2$ (25 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. El volumen de la reacción se redujo a la mitad por evaporación rotatoria. La disolución concentrada se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml). Se formó una importante cantidad de precipitado entre las capas orgánica y acuosa. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se lavó con éter DCM (5 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (9:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (9:1 hept-EA) = 0,26. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,05 min.

Ácido (3-acetil-fenil)-acético:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido 3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-acético (268 mg, 0,96 mmol) en TFA (3,89 ml) se agitó durante 45 min a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (25 ml) y NaOH 1 N (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,73 min.

Éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-{2-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-acetilamino}-propiónico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de ácido 3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-acético (2,20 g, 9,90 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0 °C se trató secuencialmente con DMAP (301 mg, 2,47 mmol), HOBT (1,61 g, 11,90 mmol), EDC (4,74 g, 24,75 mmol) y DIPEA (6,78 ml, 39,60 mmol). Tras agitar durante 30 min a ta, se añadió clorhidrato de metiléster de serina (1,62 g, 10,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (97:3 EA-MeOH) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color marrón. TLC: rf (97:3 EA-MeOH) = 0,45. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,74 min; $[M+H]^+$ = 324,41.

Éster metílico del ácido 2-[3-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-bencil]-4,5-dihidro-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-{2-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencil]-acetilamino}-propiónico (2,30 g, 7,11 mmol) en THF seco (28,5 ml) se añadió a 0 °C a una disolución de hidróxido de ((metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio) (2,09 g, 8,50 mmol) en THF seco (28,5 ml) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 1 h. A continuación la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con EA y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (7:3 EA-hept) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (7:3 EA-hept) = 0,34.

Éster metílico del ácido 2-[3-(2-Metil-[1,3] dioxolan-2-il)-bencil]-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), hexametilentetramina (1,10 g, 7,79 mmol) y DBU (1,17 ml, 7,75 mmol) se añadieron a una suspensión agitada de bromuro de cobre (II) (1,73 g, 7,75 mmol) en CH_2Cl_2 seco y desoxigenado (15 ml), Después de 20 min, una disolución desoxigenada del éster metílico del ácido 2-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencil]-4,5-dihidro-oxazol-4-carboxílico (951 mg, 3,12 mmol) en CH_2Cl_2 (15,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre EA (50 ml), y 50 ml de una mezcla 1:1 de una disolución saturada acuosa de NH_4Cl y una disolución acuosa al 25% de NH_4OH. La capa acuosa se extrajo con EA (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de una mezcla 1:1 de una disolución saturada acuosa de NH_4Cl y una disolución acuosa al 25% de NH_4OH seguido por ácido cítrico al 10 % (50 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,37. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,93 min, $[M+H]^+$ = 304,34.

Éster metílico del ácido 2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 2-[3-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-bencil]-oxazol-4-carboxílico (383 mg, 1,26 mmol) en THF (21,5 ml) se trató con HCl 1 N (3,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con EA (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,88 min, $[M+AcCN+H]^+$ = 301,25.

Ácido 2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster metílico del ácido 2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-carboxílico (330 mg, 1,27 mmol) en THF (12 ml) se trató a ta con NaOH 1 N (6 ml, 6,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,78 min, [M+AcCN+H]+ = 287,05.

2-(3-Acetil-bencil)-oxazol-4-carbonil azida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de ácido 2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-carboxílico (314 mg, 1,28 mmol) en tolueno (12,8 ml) se trató con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,14 ml, 1,54 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-carbonilo como un aceite de color marrón.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del cloruro de 2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-carbonilo en acetona seca (13,5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de azida de sodio (210 mg, 3,20 mmol) en H_2O (1,7 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 horas. La mezcla se concentró a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) y a continuación se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color naranja. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,91 min [M+AcCN+H]+ = 312,31.

***Terc*-butil éster del ácido [2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-il]-carbámico;**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-carbonil azida (240 mg, 0,89 mmol) en xileno (5,0 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió *terc*-butanol (0,83 ml, 8,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (7:3 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,29. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,00 min, $[M+H]^+$ = 317,28.

***Terc*-butil éster del ácido [2-(3-acetil-benzyl)-oxazol-4-il]-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinyl]-carbámico:**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de ácido tans-4-(trifluorometil) cinámico (20 mg, 0,10 mmol) en tolueno (1,0 ml) se trató con una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,02 ml, 0,23 mmol) y la disolución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 30 min. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida (evaporación simultánea con tolueno) para dar el cloruro de 3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloílo.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una

atmósfera inerte (N_2), una disolución de terc-butil éster del ácido [2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-il]-carbámico (15 mg, 0,05 mmol) en THF (1.0 ml) se añadió a una suspensión de NaH (5 mg, 0, 12 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 30 min. Se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una disolución del cloruro de 3-(4-fluorofenil-fenil)-acriloilo anteriormente preparado en THF (1,0 ml). La suspensión resultante se agitó durante 5 min a 0 °C seguido por 30 min a ta. A continuación se añadió agua, y la capa acuosa se extrajo varias veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,20. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,17 min, $[M+H]^+$ = 515,82.

2-[5-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-tioacetamida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), se añadió hexametildisiliano (8,9 ml, 42,31 mmol) gota a gota a una disolución de NaOMe (2,35 g, 42,31 mmol) en DMF seco (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Esta disolución de color azul oscuro se añadió a continuación a una disolución de [5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-acetonitrilo (3,27 g, 16,93 mmol) en DMF (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a ta. A continuación se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con EA (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,35. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,81 min, $[M+H]^+$ = 244,38.

Éster etílico del ácido 2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de 2-[5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiofen-2-il]-tioacetamida (2,88 g, 11,83 mmol) y etilbromopiruvato (1,74 ml, 11,83 mmol) en etanol (34,0 ml) se agitó durante 16 h a temperatura de reflujo. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EA (150 ml) y se lavó con una disolución acuosa al 7 % de $NaHCO_3$ (100 ml). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color naranja. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,24. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,93 min, $[M+H]^+$ = 296,37.

Ácido 2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster etílico del ácido 2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico (2,20 g, 7,46 mmol) en THF (32 ml) se trató a ta con NaOH 1 N (16 ml, 16,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma de color marrón oscuro. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,78 min, $[M+H]^+$ = 268,08.

***Terc*-butil éster del ácido [2-(5-Acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-carbámico;**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del ácido 2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico (1,95 g, 7,29 mmol) en una mezcla de tolueno (20 ml) y t-butanol (10,3 ml) se trató a ta con Et_3N (1,17 ml, 8,90 mmol) y DPPA (1,65 ml, 7,66 mmol). Tras agitar durante 5 min a ta, La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. Se añadió a continuación cloruro cuproso (112 mg, 1,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió EA (50 ml) seguido por $NaHCO_3$ (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color naranja. TLC: rf (6:4 heptEA) = 0,35. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,02 min, $[M+H]^+$ = 339,42.

Clorhidrato de 1-[5-(4-amino-tiazol-2-ilmetil)-tiofen-2-il]-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-carbámico (75 mg, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2,2 ml) se trató a 0 °C con HCl (0,55 ml de una disolución 4 M en dioxano, 2,22 mmol). Tras agitar durante 1 h a 0 °C, La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,71 min, $[M+AcCN+H]+$ = 280,14.

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

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de 1-furan-2-il-ethanone (50,00 g, 454,0 mmol) en etilenglicol (500,0 ml) se trató con ortoformiato de trimetilo (100,0 ml, 908,0 mmol) seguido por $LiBF_4$ (7,00 g, 75 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 95 °C durante la noche. Se añadió a continuación una disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (500 ml) y la mezcla se extrajo con EA (500 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 x250 ml), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante destilación (11 mbar (1100 kPa)) 71-73 °C) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro.

[5-(2-Metil-[1,3] dioxolan-2-il)-furan-2-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), se añadió a una disolución de *n*-BuLi (14,6 ml de una disolución 1,6 M en hexano, 23,35 mmol) en THF (21 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una disolución de 2-furan-2-il-2-metil-[1,3] dioxolano (3,00 g, 19,46 mmol) en THF (6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo antes de añadir DMF (4,52 ml, 58,38 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió a continuación una disolución saturada acuosa de $NaHCO_4$ (50 ml) y la mezcla se extrajo con EA (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el 5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-furan-2-carbaldehído como un aceite de color naranja. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$ = 183,23. El material bruto se disolvió, bajo atmósfera inerte (N_2) en MeOH (59,0 ml) y se trató a 0 °C, en porciones, durante 20 min, con $NaBH_4$ (1,53 g, 38,92 mmol en cinco porciones iguales). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (80 ml) y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y los disolventes se eliminaron a 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 02 de LC-MS: t_R = 0,65 min; $[M+H]^+$ = 185,28.

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

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-furan-2-il]metanol (3,50 g, 19,00 mmol) en CH_2Cl_2 seco (35,0 ml) se trató a 0 °C con Et_3N (3,44 ml, 22,80 mmol) seguido por DMAP (232 mg, 1,90 mmol) y Ms-Cl (1,77 ml, 22,80 mmol). Tras agitar durante 2 h a ta, la mezcla de reacción se detuvo rápidamente con agua (40 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (8:2:0.1 hept-EA-Et_3N) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (4:1 hept-EA) = 0,35.

[5-(2-Metil-[1,3] dioxolan-2-il)-furan-2-il]-acetonitrilo:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de 2-(5-clometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano (2,37 mg, 11,68 mmol) en DMSO (50 ml) se trató a ta con cianuro de sodio (2,29 g, 46,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 45 min. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción enfriada, y el producto se extrajo con EA (2 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,83 min.

2-[5-(2-Metil-[1,3] dioxolan-2-il)-furan-2-il]-tioacetamida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), se añadió hexametildisiliano (9,45 ml, 45,07 mmol) gota a gota a una disolución de NaOMe (2,51 g, 45,07 mmol) en DMF seco (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Esta disolución de color azul oscuro se añadió a continuación a una disolución de [5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-furan-2-il]-acetonitrilo (3,48 g, 18,03 mmol) en DMF (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta. A continuación se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con EA (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,18. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,74 min, $[M+H]^+$ = 228,44.

Éster etílico del ácido 2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de 2-[5-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-furan-2-il]-tioacetamida (3,20 g, 14,06 mmol) y etilbromopiruvato (2,07 ml, 14,06 mmol) en etanol (40 ml) se agitó durante 30 min a temperatura de reflujo. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EA (150 ml) y se lavó con una disolución acuosa al 7 % de $NaHCO_3$ (100 ml). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color naranja. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,24. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,86 min, $[M+H]^+$ = 280,30.

Ácido 2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del éster etílico del ácido 2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico (1,71 g,

6,13 mmol) en THF (26 ml) se trató a ta con NaOH 1 N (13 ml, 13,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma de color marrón oscuro. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,71 min, $[M+H]^+$ = 252,29.

***Terc*-butil éster del ácido [2-(5-Acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-carbámico;**

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del ácido 2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico (1,00 g, 3,98 mmol) en una mezcla de tolueno (10,8 ml) y *t*-butanol (5,6 ml) se trató a ta con Et_3N (0,64 ml, 4,58 mmol) y DPPA (0,90 ml, 4,18 mmol). Tras agitar durante 5 min a ta, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. Se añadió a continuación cloruro cuproso (61 mg, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió EA (50 ml) seguido por $NaHCO_3$ (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color naranja. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,32. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,97 min, $[M+H]^+$ = 323,37.

Clorhidrato de 1-[5-(4-amino-tiazol-2-ilmetil)-furan-2-il]-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de terc-butil éster del ácido [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-carbámico (167 mg, 0,52 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5,2 ml) se trató a 0 °C con HCl (1,3 ml de una disolución 4 M en dioxano, 5,18 mmol). Tras agitar durante 1 h a 0 °C, La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,65 min, $[M+H]^+$ = 223,36.

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

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

Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico:

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

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

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

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

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

Ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico:

Preparado a partir del benzaldehído siguiendo secuencialmente los procedimientos generales **R**, **S** y **E**. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,91 min; $[M+H]^+$ = 246,69.

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

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

<u>Preparación de los ejemplos:</u>

Ejemplo 1:

2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico:

Siguiendo el procedimiento general **L**, a partir del 2-cloro-bencil éster del ácido {2-[4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-butil]-oxazol-4-il}-carbámico:

Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$ = 351,10.

Ejemplo 2:

[2-(5-Oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido [2-(5-oxo-hexyl)-oxazol-4-il]-(5-fenil-oxazol-4-carbonyl)-carbámico (31 mg, 0,06 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1,0 ml) se trató a 0 °C con ácido trifluoroacético (0,05 ml, 0,64 mmol). Tras agitar durante 16 h a ta, la mezcla se detuvo rápidamente con disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,35. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,02 min, $[M+H]^+$ = 354,25.

Ejemplo 3:

2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonil azida (129 mg, 0,50 mmol) en xileno (2,0 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió alcohol 2-clorobencílico (144 mg, 1,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (9:1 → 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,31. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 0,99 min $[M+H]+$ = 375,19.

Ejemplo 4:

2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-carbonil azida (100 mg, 0,39 mmol) en xileno (2,0 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió alcohol 2-clorobencílico (558 mg, 3,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. TLC: rf (4:1 hept-EA) = 0,30. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,10 min $[M+H]+$ = 373,23.

Ejemplo 5:

[2-(5,5-Difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido [2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-(2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carbonil)-carbámico (32 mg, 0,06 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1,0 ml) se trató a 0 °C con ácido trifluoroacético (0,05 ml, 0,65 mmol). Tras agitar durante 16 h a ta, la mezcla se detuvo rápidamente con disolución saturada acuosa de NaHCO3, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. TLC: rf (4:1 hept-EA) = 0,21. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,17 min, $[M+H]^+$ = 404,43.

Ejemplo 6:

[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-metil -5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido (2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carbonyl)-[2-(5-oxo-hexyl)-oxazol-4-il]-carbámico (50 mg, 0,10 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1,0 ml) se trató a 0 °C con ácido trifluoroacético (0,08 ml, 1,07 mmol). Tras agitar durante 16 h a ta, la mezcla se detuvo rápidamente con disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,26. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,08 min, $[M+H]^+$ = 382,50.

Ejemplo 7:

[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-(3-Fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), Una disolución de *terc*-butil éster del ácido [5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico (30 mg, 0,06 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1,0 ml) se trató a 0 °C con ácido trifluoroacético (0,05 ml, 0,64 mmol). Tras agitar durante 3 h a ta, la mezcla se detuvo rápidamente con disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se

filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. Condiciones 01 de LC-MS: t_R = 0,99 min, $[M+H]^+$ = 388,04.

Ejemplo 8:

[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-(4-Fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido [5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carbonil]-[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico (41 mg, 0,09 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1,0 ml) se trató a 0 °C con ácido trifluoroacético (0,07 ml, 0,90 mmol). Tras agitar durante 4 h a ta, la mezcla se detuvo rápidamente con disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Condiciones 01 de LC-MS: t_R = 1,00 min, $[M+H]^+$ = 372,04.

Ejemplo 9:

[2-(5-Oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílilco:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de *terc*-butil éster del ácido (2-etil-5-fenil-oxazol-4-carbonil)-[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico (43 mg, 0,09 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1,0 ml) se trató a 0 °C con ácido trifluoroacético (0,07 ml, 0,90 mmol). Tras agitar durante 4 h a ta, la mezcla se detuvo rápidamente con disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Condiciones 01 de LC-MS: t_R = 1,05 min, $[M+H]^+$ = 382,12.

Ejemplo 10:

2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonil azida (152 mg, 0,51 mmol) en xileno (2,0 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió alcohol 2-clorobencílico (147 mg, 1,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (9:1 → 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,31. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,04 min $[M+H]+$ = 410,90.

Ejemplo 11:

2-Cloro-4-fluoro-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonil azida (26 mg, 0,10 mmol) en xileno (0,5 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió alcohol 2-clorobencílico (33 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (9:1 → 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,33. Condiciones 01 de LC-MS: t_R = 0,95 min $[M+H]+$ = 392,99.

Ejemplo 12:

3-Metoxi-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetiil)-oxazol-4-il]-carbámico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonil azida (51 mg, 0,20 mmol) en xileno (1,0 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió alcohol 3-metoxibencílico (55 mg, 0,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (9:1 → 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,32. Condiciones 05b de LC-MS: t_R = 0,65 min, $[M+H]^+$ = 370,94.

Ejemplo 13:

4-trifluorometil-bencil éster del ácido [2-(3-Acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-carbonil azida (54 mg, 0,21 mmol) en xileno (1,0 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió alcohol 4-(trifluorometil) bencílico (75

mg, 0,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (9:1 → 2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,29. Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 1,42 min, $[M+H]^+$ = 409,20.

Ejemplo 14:

2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de una mezcla de 2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-oxazol-4-carbonil azida y 2-[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-oxazol-4-carbonil azida (138 mg) en xileno (0.5 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió alcohol 2-clorobencílico (144 mg, 1,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (20:1 → 1:1 hept-EA) seguido por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. Condiciones 07 de LC-MS: t_R = 1,50 min, $[M+H]^+$ = 391,10.

Ejemplo 15:

3-Trifluorometoxi-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-il]-carbámico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución 2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-carbonil azida (100 mg, 0,37 mmol) en xileno (2,0 ml) se calentó a 140 °C durante 5 min. A continuación se añadió alcohol 3-(trifluorometoxi) bencílico (711 mg, 3,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (9:1 → 3:7 hept-EA) seguido por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 434,88.

Ejemplo 16:

[2-(3-Acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-Ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución de terc-butil éster del ácido [2-(3-acetil-pyrazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonyl)-carbámico (13 mg, 0,02 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1,0 ml) se trató a 0 °C con ácido trifluoroacético (0,08 ml, 1,00 mmol). Tras agitar durante 16 h a ta, la mezcla se detuvo rápidamente con disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtró, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (5:1 → 3:1 hept:EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,34. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,08 min, $[M+H]^+$ = 433,89.

Ejemplo 17:

(E)-*N*-[2-(3-Acetil-benzil)-oxazol-4-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), una disolución del *terc*-butil éster del ácido [2-(3-acetil-benzyl)-oxazol-4-il]-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinyl]-carbámico (25 mg 0,05 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1,0 ml) se trató a 0 °C con ácido trifluoroacético (0,04 ml, 0,50 mmol). Tras agitar durante 16 h a ta, la mezcla se detuvo rápidamente con disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtró, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept:EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color naranja. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,24. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 415,12.

Ejemplo 18:

[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico

Una disolución de ácido 5-fenil-1,3-oxazol-4-carboxílico (40 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) a 0 °C se trató secuencialmente con DMAP (6 mg, 0,05 mmol), HOBt (34 mg, 0,25 mmol), EDC.HCl (101 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,85 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 15 min. Esta disolución se añadió a continuación a una disolución de clorhidrato de 1-[5-(4-amino-tiazol-2-ilmetil)-tiofen-2-il]-etanona (58 mg 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 seco (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a ta. A continuación se añadió CH_2Cl_2 (20 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$, se filtró, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) seguido por HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. Condiciones 05 de LC-MS: t_R = 0,98 min, $[M+H]^+$ = 410,16.

Ejemplo 19:

[2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), Una disolución de ácido 5-(3-chloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (57 mg, 0,24 mmol) en CH2Cl2 (2,4 ml) a 0 °C se trató secuencialmente con DMAP (7 mg, 0,06 mmol), HOBt (39 mg, 0,29 mmol), EDC.HCl (114 mg, 0,60 mmol) y DIPEA (0,16 ml, 0,96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. Esta disolución se trató a continuación con clorhidrato de 1-[5-(4-amino-tiazol-2-ilmetil)-tiofen-2-il]-etanona (66 mg 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a ta. A continuación se añadió CH_2Cl_2 (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (15 ml) seguido por salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$, se filtró, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept:EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,19. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,18 min, $[M+H]^+$ = 458,08.

Ejemplo 20:

[2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), Una disolución de ácido 5-fenil-1,3-oxazol-4-carboxílico (41 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) a 0 °C se trató secuencialmente con DMAP (6 mg, 0,05 mmol), HOBt (30 mg, 0,22 mmol), EDC.HCl (89 mg, 0,46 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,74 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 15 min. Esta disolución se añadió a continuación a una disolución de clorhidrato de 1-[5-(4-amino-tiazol-2-ilmetil)-furan-2-il]-etanona (41 mg 0,19 mmol) en CH_2Cl_2 seco (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta. A continuación se añadió CH_2Cl_2 (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$, se filtró, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept:EA) proporcionó el compuesto del título como un espuma de color marrón. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,30. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,04 min, $[M+H]^+$ = 394,37.

Ejemplo 21:

[2-(2-acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barrita agitadora magnética y bajo una atmósfera inerte (N_2), Una disolución de ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico (50 mg, 0,23 mmol) en CH_2Cl_2 (2,3 ml) a 0 °C se trató secuencialmente con DMAP (7 mg, 0,06 mmol), HOBt (37 mg, 0,28 mmol), EDC.HCl (110 mg, 0,58 mmol) y DIPEA (0,16 ml, 0,92 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. Esta disolución se trató a continuación con clorhidrato de 1-[5-(4-amino-tiazol-2-ilmetil)-furan-2-il]-etanona (51 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta. A continuación se añadió CH_2Cl_2 (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$, se filtró, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept:EA) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color naranja. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,28. Condiciones 02 de LC-MS: t_R = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 421,93.

II. Ensayos biológicos

Ensayo in vitro

La actividad agonista del receptor de ALX de los compuestos de fórmula (I) se determinó de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

Procedimiento experimental:

Medidas del calcio intracelular:

Células que expresaban el receptor ALX recombinante humano y de la proteína G Gα16 (HEK293-hALXR-Gα16) se hicieron crecer hasta un 80 % de confluencia en medio de crecimiento (MC). Las células se separaron de las placas de cultivo con un tampón de disociación celular (Invitrogen, 13151-014), y se recogieron mediante centrifugación a 1.000 rpm a ta durante 5 min en tampón de ensayo (TE) (partes iguales de BSS de Hank (Gibco, 14065-049) y DMEM sin rojo fenol (Gibco, 11880-028)). Tras 60 min de incubación a 37°C en CO_2 al 5 % en AB suplementado con 1 μM de Fluo-4 (AM) (Invitrogen, F14202) y HEPES 20 mM (Gibco, 15630-056), las células se lavaron y se volvieron a suspender en AB. A continuación, se sembraron en placas de ensayo FLIPR de 384 pocillos (Greiner, 781091) a 50.000 células en 70 μl por pocillo y sedimentaron por centrifugación a 1.000 rpm durante 1 min. Se prepararon disoluciones madre de los compuestos de ensayo hasta una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyeron en serie en AB hasta las concentraciones necesarias para activar las curvas dosis-respuesta. Se utilizó WKYMVm (Phoenix Peptides) como agonista de referencia. Se hizo funcionar un equipo FLIPR Tetra (Molecular Devices) de acuerdo con las instrucciones habituales del fabricante, añadiendo 4 μl de compuesto de ensayo disuelto a 10 mM en DMSO y diluido antes del experimento en tampón de ensayo para obtener la concentración final deseada. Se

hizo un seguimiento del cambio en los valores de la fluorescencia antes y después de la adición de los compuestos de ensayo a lex=488 nm y lem=540 nm. Los valores de los máximos de emisión por encima del nivel de base se exportaron tras restar la línea base. Los valores se normalizaron al compuesto control de alto nivel (WKYMV), concentración final 10 nM) tras restar el valor de la línea base (adición de AB).

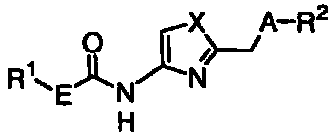
Las actividades agonísticas (valores de la CE_{50}) de los compuestos ilustrativos se presentan en la *Tabla 1*.

Tabla 1

Compuesto	**CE_{50}[nM]**
Ejemplo 1: 2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico	**0,3**
Ejemplo 2: [2-(5-Oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	**18**
Ejemplo 3: 2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico	**0,7**
Ejemplo 4: 2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico	**13**
Ejemplo 5: [2-(5,5-Difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico	**194**
Ejemplo 6: [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-metil -5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico	**9,8**
Ejemplo 7: [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-(3-Fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico	**784**
Ejemplo 8: [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-(4-Fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico	**86**
Ejemplo 9: [2-(5-Oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílilco	**3,2**
Ejemplo 10: 2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico	**72**
Ejemplo 11: 2-Cloro-4-fluoro-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico	**0,5**
Ejemplo 12: 3-Metoxi-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetiil)-oxazol-4-il]-carbámico	**1,0**
Ejemplo 13: 4-Trifluorometil-bencil éster [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico	**12**
Ejemplo 14: 2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico	**2,2**
Ejemplo 15: 3-Trifluorometoxi-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-il]-carbámico	**48**
Ejemplo 16: [2-(3-Acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-Ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico	**6560**
Ejemplo 17: N-[2-(3-Acetil-benzil)-oxazol-4-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida	**1310**
Ejemplo 18: [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	**1570**
Ejemplo 19: [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	**3640**
Ejemplo 20: [2-(5-acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	**62**
Ejemplo 21: [2-(2-acetil-furan-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-amida del ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico	**216**

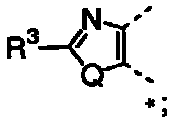
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



(I)

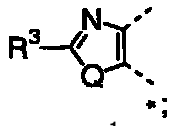
en la que
A representa un fenilo o un grupo heterociclilo, en el que los dos puntos de unión de dichos grupos están en una disposición 1,3; o **A** representa propano-1,3-diilo;
E representa *alquilo-(C_1-C_4)-O-, -CH=CH- o



en la que el asterisco indica el enlace que está unido a $\mathbf{R^1}$;
Q representa O o S;
$\mathbf{R^3}$ representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o ciclopropilo,
$\mathbf{R^1}$ representa un grupo arilo, dicho grupo está no sustituido, monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes son seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo C_1-C_4, fluoroalcoxi (C_1-C_4) y dialquil-[(C_1-C_3)]-amino;
$\mathbf{R^2}$ representa halógeno, -CO-alquilo (C_1-C_3), -CF_2-alquilo C_1-C_3) o -SO_2- alquilo (C_1-C_3); y
X representa O o S;
en el que el término heterociclilo significa un anillo aromático de 5 o 6 miembros monocíclico que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1; en la que

A representa un grupo tienilo o pirazolilo, en el que los dos puntos de unión de dichos grupos están en una disposición 1,3;
E representa *-CH2-O- o



en el que el asterisco indica el enlace que está unido a $\mathbf{R^1}$;
Q representa O o S;
$\mathbf{R^3}$ representa hidrógeno, metilo o etilo;
$\mathbf{R^1}$ representa fenilo, que está no sustituido, monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4);
$\mathbf{R^2}$ representa -CO-CH_3 o -CF_2-CH_3; y
X representa O;

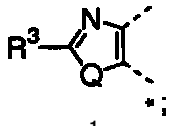
o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1; en el que

A representa un grupo heterociclilo, en el que los dos puntos de unión de dicho grupo están en una disposición 1,3;
o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

E representa *-CH_2-O- o



en el que el asterisco indica el enlace que está unido a $\mathbf{R^1}$;

o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

Q representa O;
o una sal de dicho compuesto.

6. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 5, en el que R^3 representa hidrógeno o (alquilo C_1-C_4); o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

R^1 representa fenilo, que está no sustituido, monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4);
o una sal de dicho compuesto.

8. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 7, en el que

R^2 representa -CO-alquilo (C_1-C_3) o -CF_2-alquilo (C_1-C_3);
o una sal de dicho compuesto.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

X representa O;
o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1; seleccionado entre el grupo que consiste en: 2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico;

[2-(5-Oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico;
2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5,5-difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-carbámico
[2-(5,5-Difluoro-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-metil -5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-(3-Fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
[2-(5-oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 5-(4-Fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
[2-(5-Oxo-hexil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxililco;
2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico;
2-Cloro-4-fluoro-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico;
3-Metoxi-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetiil)-oxazol-4-il]-carbámico;
4-Trifluorometil-bencil éster [2-(3-acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico;
2-Cloro-bencil éster del ácido [2-(5-acetil-tiofen-2-ilmetil)-oxazol-4-il]-carbámico;
3-Trifluorometoxi-bencil éster del ácido [2-(3-acetil-bencil)-oxazol-4-il]-carbámico;
[2-(3-Acetil-pirazol-1-ilmetil)-oxazol-4-il]-amida del ácido 2-Ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico; y
(E)-*N*-[2-(3-Acetil-benzil)-oxazol-4-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida;
o una sal de dicho compuesto.

11. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

12. 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 al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

13. El uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento una enfermedad seleccionada entre enfermedades inflamatorias, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones por retrovirus mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por el amiloide; o para la modulación de respuestas inmunes.

14. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1; o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre enfermedades inflamatorias, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones por retrovirus mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por el amiloide; o para la modulación de respuestas inmunes.