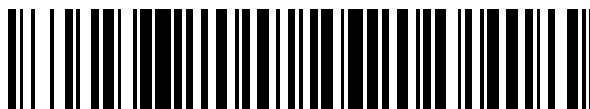


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 132**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2011** **E 11804810 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014** **EP 2649068**

54 Título: **Derivados de oxazolil-metiléter como agonistas del receptor de ALX**

30 Prioridad:

07.12.2010 WO PCT/IB2010/055616

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

07.01.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 526 132 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 oxazolil-metiléter como agonistas del receptor de ALX

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

ALXR (también conocido como el receptor de la Lipoxina A4, FPRL1, FPR²; descrito en el documento WO2003/082314 como la secuencia de nucleótido de la SEC ID N°1 y la secuencia de aminoácido de la SEC ID N°2) es un miembro de la familia del receptor combinado con la proteína G. Se descubrió que el ALXR media la movilización del calcio en respuesta a la alta concentración del péptido de formil-metionina-leucil-fenilalanina. Además, se descubrió que un metabolito de lípido, la lipoxina A4 (LXA4), y sus análogos unen ALXR con alta afinidad y aumentan la producción de ácido araquidónico y la activación de la proteína G en las células transfectadas con ALXR (Chiang et al., Pharmacol. Rev., 2006, 58, 463-487). Los efectos de LXA4 se han evaluado en varios modelos animales de enfermedades; y LXA4 demostró tener actividades antiinflamatorias y proresolución potentes. Los modelos de enfermedad donde LXA4, o los derivados, o los análogos estables demostrados en las actividades in vivo son por ejemplo la inflamación cutánea, bolsa de aire dorsal, lesión de la isquemia/reperfusión, peritonitis, colitis, nefritis mesangioproliferativa, pleuritis, asma, fibrosis quística, septicemia, lesión córnea, angiogénesis, periodontitis, hiperalgia inducida por carraginata, y enfermedad de injerto contra anfitrión (GvHD, por sus siglas en inglés) (Schwab and Serhan, Current Opinion in Pharmacology, 2006, 414-420). El ALXR también se identificó como un receptor funcional de un número variado de péptidos, incluyendo un fragmento de la proteína del prión, un péptido derivado de gp120 de la cepa del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)-1LAI, y la beta amiloide 1-42 (Ab42) (para revisión, Le et al., Protein Pept Lett., 2007, 14, 846-853), y se ha sugerido que participa en la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) de varias maneras cruciales (Yazawa et al., FASEB J., 2001, 15, 2454-2462). La activación de ALXR en macrófagos y células microgliales inicia una cascada de señalización mediada por la proteína G que aumenta la migración de la célula direccional, la fagocitosis, y la liberación del mediador. Estos acontecimientos pueden ser responsables del reclutamiento de células mononucleares a la vecindad de placas seniles en las áreas afectadas del cerebro con AD donde Ab42 es sobreproducida y acumulada. Aunque la acumulación de leucocitos en los sitios de lesión de tejido puede considerarse una respuesta innata del anfitrión destinada a la eliminación de agentes nocivos, los fagocitos mononucleares activados también liberan varias sustancias como aniones de superóxido que pueden ser tóxicos a las neuronas. Así, ALXR puede mediar las respuestas proinflamatorias producidas por Ab42 en el cerebro con AD y exacerbar la progresión de la enfermedad. También se reportó que la humanina (HN, por sus siglas en inglés), un péptido con capacidades neuroprotectoras, comparte el ALXR humano con Ab42 en fagocitos mononucleares y líneas celulares neuronales y ha sugerido que la actividad neuroprotectora de HN se puede atribuir a su ocupación competitiva de ALXR (Ying et al., J. Immunol., 2004, 172, 7078-7085).

Las propiedades biológicas de los agonistas de ALXR incluyen, pero no se limitan a, monocito/macrófago/microglía/migración/activación de célula dendrítica, migración/activación del neutrófilo, regulación de la activación de linfocito, proliferación y diferenciación, regulación de la inflamación, regulación de la producción y/o la liberación de citocina, regulación de la producción y/o la liberación del mediador proinflamatorio, regulación de la reacción inmune.

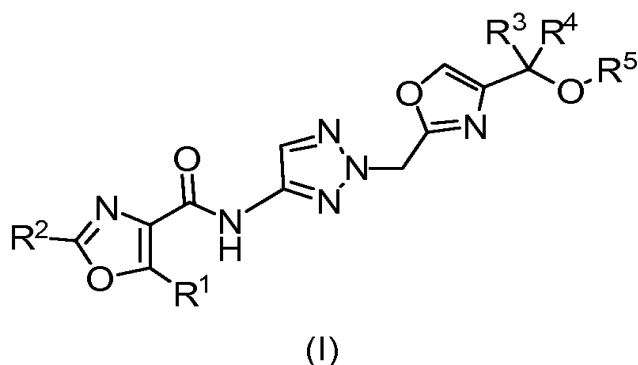
La presente invención proporciona los derivados de oxazolil-metiléter, que son agonistas no peptídicos del receptor ALX humano. Los compuestos son útiles para la prevención o el tratamiento de las enfermedades, que responden a la modulación del receptor de ALX como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, estados alérgicos, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloide (especialmente enfermedad de Alzheimer); además son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y para la modulación de respuestas inmunológicas (especialmente las producidas por vacunación).

Otros derivados de aminotriazol, que son también agonistas del receptor de ALX, se describen en los documentos WO 2009/077990 y WO 2010/143116, Los agonistas del receptor de ALX adicionales se describen en los documentos WO 2009/077954 y WO 2010/143158,

En contraste con los compuestos descritos en el documento WO 2009/077990 la clase del grupo heteroarilo unida a la porción alcoxi-alquiléter tiene una influencia asombrosamente alta en la actividad agonística de los compuestos actualmente reivindicados. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son más estables cuando se prueban en un ensayo de estabilidad en plasma que potencialmente lleva a una unión covalente inferior en presencia de plasma.

Varias realizaciones de la invención se presentan de aquí en adelante:

1) La presente invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de fórmula (I),



en la que

R¹ representa fenilo el cual está insustituido o mono-sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, fluoroalquilo (C₁-C₂) o fluoroalcoxi (C₁-C₂)

5 **R²** representa hidrógeno, metilo o ciclopropilo (y preferiblemente hidrógeno o metilo);

R³ y **R⁴** son idénticos y representan hidrógeno o metilo; y

R⁵ representa alquilo (C₁-C₂);

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

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

15 Los siguientes párrafos proporcionan las definiciones de las varias porciones químicas para los compuestos de acuerdo con la invención y se pretenden para aplicarse uniformemente a través de la especificación y de las reivindicaciones a menos que expresamente indiquen la definición proporcionan una definición más amplia o más estrecha.

20 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 "(Cx-Cy)alquilo" (x e y cada uno es un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo.

25 En caso de que un grupo alquilo (C₁-C₄) sea un sustituyente a un grupo fenilo, el término "alquilo (C₁-C₄)" se entiende los grupos "alquilo (C₁-C₄)" como se define antes. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo. Se prefiere metilo. En el caso "**R⁵**" representa "(C₁-C₂)alquilo" el término se entiende los grupos alquilo (C₁-C₂) como se define antes. Los ejemplos de dichos grupos son metilo y etilo. Se prefiere metilo.

30 El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo-O- donde el grupo alquilo es como se define antes. El término "alcoxi (Cx-Cy)" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo el grupo (C₁-C₄)alcoxi contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Se prefiere metoxi.

35 El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define antes que contiene uno o dos átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han sustituido con flúor. El término "fluoroalquilo (Cx-Cy)" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo el grupo contiene uno o dos átomos de carbono en el cual uno a cinco átomos de hidrógeno se ha sustituido con flúor. Los ejemplos representativos de los grupos fluoroalquilo incluyen difluorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere el fluoroalquilo (C₁) como trifluorometilo y difluorometilo. Es más preferido trifluorometilo.

40 El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se define antes que contiene uno o dos átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han sustituido con flúor. El término "fluoroalcoxi (Cx-Cy)" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi (C₁-C₂) contiene uno o dos átomos de

carbono en el cual uno a cinco átomos de hidrógeno se ha sustituido con flúor. Los ejemplos representativos de los grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Son referidos los grupos fluoroalcoxi (C_1) como trifluorometoxi y difluorometoxi. Es más preferido trifluorometoxi.

- 5 El término halógeno se entiende flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo y más preferiblemente flúor, o cloro.
 - 2) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con la realización 1), donde
 - 10 R^1 representa fenilo el cual está insustituido o mono-sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, fluoroalquilo (C_1-C_2) o fluoroalcoxi (C_1-C_2);
 R^2 representa hidrógeno, metilo o ciclopropilo (y preferiblemente hidrógeno o metilo);
 R^3 y R^4 son idénticos y representan hidrógeno o metilo; y
 R^5 representa metilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
 - 15 3) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con la realización 1), donde
 - R^1 representa fenilo el cual está insustituido o mono-sustituido con flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;
 R^2 representa hidrógeno o metilo (y preferiblemente metilo);
20 R^3 y R^4 son idénticos y representan hidrógeno o metilo; y
 R^5 representa metilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
 - 4) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con cualquiera las realizaciones 1) a 3), donde
 - 25 R^1 representa fenilo el cual está insustituido o mono-sustituido con flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
 - 5) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con cualquiera las realizaciones 1) a 3), donde
 - 30 R^1 representa fenilo el cual está insustituido o mono-sustituido con halógeno o alquilo (C_1-C_4) (y preferiblemente insustituido o mono-sustituido con flúor, cloro o metilo); y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
 - 6) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con cualquiera las realizaciones 1) a 3), donde
 - 35 R^1 representa fenilo el cual está insustituido o mono-sustituido con alquilo (C_1-C_4) (y preferiblemente mono-sustituido con metilo);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
 - 7) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con cualquiera las realizaciones 1) a 6), donde,
40 en caso de que R^1 represente un grupo fenilo mono-sustituido, dicho grupo fenilo está sustituido en la posición meta;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
 - 8) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con cualquiera las realizaciones 1) a 7), donde,
 R^2 representa hidrógeno o metilo;

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

9) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con cualquiera las realizaciones 1) a 7), donde,

R² representa hidrógeno;

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

10) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con cualquiera las realizaciones 1) a 7), donde,

R² representa metilo;

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

10 11) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con cualquiera las realizaciones 1) a 10), donde,

R³ y **R⁴** ambos representan hidrógeno;

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

15 12) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con cualquiera las realizaciones 1) a 10), donde,

R³ y **R⁴** ambos representan metilo;

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

13) Una realización adicional de la invención se relaciona con los derivados de oxazolil-metiléter de acuerdo con cualquiera las realizaciones 1) a 12), donde,

20 **R⁵** representa metilo;

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

14) Los compuestos preferidos de fórmula (I) como se define en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste de:

N-(2-((4-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida;

25 N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-feniloxazol-4-carboxamida;

5-(3-clorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxamida;

5-(3-clorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)oxazol-4-carboxamida;

30 N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metoxifenil)oxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metoxifenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

5-(3-fluorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-carboxamida;

35 2-ciclopropil-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida; y

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida;

o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

15) Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) como se define en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste de:

40 N-(2-((4-(etoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida; y

N-(2-((4-(etoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida;

o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, especialmente los marcados con ^2H (deuterio) de fórmula (I), tales compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula (I) salvo que cada uno de uno o más átomos haya sido sustituido por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferentes de la masa atómica generalmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos isotópicamente marcados, especialmente los marcados con ^2H (deuterio) de fórmula (I) y las sales de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución del hidrógeno con el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede llevar a mayor estabilidad metabólica, dando lugar, por ejemplo, una vida promedio in vivo creciente o los requerimientos de dosificación reducidos, o puede llevar a la inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, dando lugar por ejemplo a un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados, o están marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados en absoluto. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) se pueden preparar en analogía a los procedimientos descritos más adelante, pero usando la variación isotópica apropiada de los reactivos adecuados o las materias de partida.

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

Cuando la forma en plural se usa para los compuestos, las sales, las composiciones farmacéuticas, las enfermedades y similares, esto se pretende que signifique también un único compuesto, sal, o similares.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 15), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuadas para el uso como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan el receptor de ALX, es decir, actúan como agonistas del receptor de ALX, y son útiles para la prevención o el tratamiento de las enfermedades que responden a la activación del receptor de ALX como las enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, estados alérgicos, infecciones retroviral mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloide (especialmente enfermedad de Alzheimer); además son útiles para la modulación de respuestas inmunológicas (especialmente las producidas por vacunación). Especialmente, los compuestos de fórmula (I) son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, estados alérgicos, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloide (especialmente enfermedad de Alzheimer).

En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de las enfermedades seleccionadas de enfermedades inflamatorias, de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y de afecciones alérgicas.

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

1) Lesión de pulmón aguda (LPA, por sus siglas en inglés); síndrome de dificultad respiratoria del adulto/agudo (SDRA, por sus siglas en inglés); enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de vías respiratorias o pulmonar (EPOC, COAD o COLD, por sus siglas en inglés), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma; enfisema; así como exacerbación de la hiperactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia de fármaco, en particular otra terapia de fármaco inhalado. Especialmente, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y estados alérgicos incluyen EPOC, COAD y COLD.

2) Enfermedades inflamatorias adicionales, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y estados alérgicos incluyen bronquitis de cualquier tipo o génesis.

3) Enfermedades inflamatorias adicionales, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y estados alérgicos incluyen bronquiectasia, y neumoconiosis de cualquier tipo o génesis.

4) Enfermedades inflamatorias adicionales, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y estados alérgicos incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma controlado, asma incontrolado, asma leve, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y el asma inducido seguido de la infección bacteriana.

5) En una realización adicional los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son en particular adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias incluyen uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y de trastornos:

5a) En particular, las enfermedades inflamatorias se refieren a trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos relacionados con neutrófilos de la vías respiratorias incluyendo hiper-neutrofilia como que afecta a las vías respiratorias y/o a los pulmones. Los trastornos relacionados con neutrófilos adicionales también incluyen periodontitis, glomerulonefritis, y fibrosis quística.

5 5b) Las enfermedades inflamatorias adicionales incluyen enfermedades de piel como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, angitis de hipersensibilidad, urticaria, lupus eritematoso, y epidermolisis.

5c) Las enfermedades inflamatorias adicionales también se relacionan con enfermedades o estados que tienen un componente inflamatorio. Las enfermedades o los estados que tienen un componente inflamatorio incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y estados que afectan los ojos como uveitis (anterior, intermedia y posterior), uveitis del síndrome de Behçet, conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, queratoconjuntivitis sicca del síndrome de Sjögren, y conjuntivitis vernal (y especialmente conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, y conjuntivitis vernal); enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis y rinitis alérgica (y especialmente rinitis alérgica); y enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas las reacciones autoinmunes o las cuales tienen un componente o una etiología autoinmune, como lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, síndrome de Sjögren, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, neumonitis de hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis de pulmón intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis (y especialmente lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, neumonitis de hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis de pulmón intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis).

25 5d) Las enfermedades inflamatorias adicionales en las cuales se implican las reacciones autoinmunes o las cuales tienen un componente o una etiología autoinmune incluyen artritis reumatoide, tiroides de Hashimoto y diabetes tipo I o II.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo, para el tratamiento de los receptores de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, pancreático, piel o trasplantes córneos, y la prevención de la enfermedad de huésped contra injerto, como a veces ocurre después de un trasplante de médula ósea, en particular en el tratamiento del rechazo de alo- y xenoinjerto agudo o crónico o en el trasplante de la insulina que produce células, por ejemplo, células del islote pancreático.

35 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de infecciones retroviral mediadas por VIH.

Las infecciones retrovirales 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 como GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104, y HCM309,

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

Los trastornos cardiovasculares se refieren a uno o más estados de enfermedad del árbol cardiovascular (incluyendo el corazón) y a las enfermedades de órganos dependientes. Los estados de enfermedad del árbol cardiovascular y las enfermedades de órganos dependientes incluyen, pero no se limitan a, trastornos del músculo de corazón (cardiomiopatía o miocarditis) como cardiomiopatía idiopática, cardiomiopatía metabólica que incluye cardiomiopatía diabética, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía inducida por fármaco, cardiomiopatía isquémica, y cardiomiopatía hipertensa; trastornos ateromatosos de los vasos sanguíneos principales (enfermedad macrovascular) como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales, y las arterias popliteales; trastornos tóxicos, inducidos por fármaco, y metabólicos (incluyendo hipertensos y/o diabéticos) de los pequeños vasos sanguíneos (enfermedad microvascular) como las arteriolas retinianas, las arteriolas glomerulares, la vasa nervorum, las arteriolas cardíacas, y los lechos capilares asociados del ojo, del riñón, del corazón, y de los sistemas nerviosos centrales y periféricos; y, ruptura de placa de las lesiones ateromatosas de los vasos sanguíneos importantes como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias popliteales.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de la neuroinflamación. La neuroinflamación se refiere a la producción de molécula de señalización de célula, las trayectorias y respuestas de la glía activación o de la activación glial, las citocinas o quimiocinas proinflamatorias, las trayectorias y respuestas de la activación de los astrocitos o de la activación de astrocito, las trayectorias y respuestas de la activación de la macroglía o de la activación macroglial, las respuestas relacionadas a tensión oxidativa como producción de sintasa del óxido nítrico y acumulación del óxido nítrico, proteínas de fase aguda, pérdida de la sinaptofisina y la proteína de denVIHD postsináptica 95 (PSD-95, por sus siglas en inglés), los componentes de la cascada de complemento, pérdida o reducción de la función sináptica, actividad de la proteína cinasa (por ejemplo, actividad de la proteína cinasa asociada a muerte), déficits de comportamiento, daño de célula (por ejemplo, daño de célula neuronal), muerte celular (por ejemplo, muerte celular neuronal), y/o deposición amiloidea β de placas amiloides.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos.

En particular, los trastornos neurológicos incluyen, pero no se limitan a, epilepsia, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple que remite de recaída, esclerosis múltiple progresiva, neuromielitis óptica, síndrome clínicamente aislado, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, trauma de médula espinal, lesión de cerebro traumática, neuralgia trigeminal, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia glosofaríngea, parálisis de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada bulbar progresiva, hernia, síndromes del disco vertebral roto o prolapsado, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndromes de destrucción de la salida torácica, neuropatías periféricas, declinación cognoscitiva leve, declinación cognoscitiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, atrofia muscular espinal, enfermedades de la poliglutamina (como atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), ataxia espinocerebelosa tipo 1, 2, 3 (enfermedad de Machado-Joseph), 6, 7, 17) y malaria cerebral (y especialmente epilepsia, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple que remite de recaída, esclerosis múltiple progresiva, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, trauma de la médula espinal, lesión de cerebro traumática, neuralgia trigeminal, neuralgia glosofaríngea, parálisis de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada bulbar progresiva, hernia, síndromes del disco vertebral roto o prolapsado, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndromes de destrucción de la salida torácica, neuropatías periféricas, declinación cognoscitiva leve, declinación cognoscitiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y corea de Huntington).

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de dolor. El dolor incluye, pero no se limita a, dolor neuropático ejemplificado por estados como neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, polineuropatía diabética dolorosa, dolor después de accidente cerebrovascular, dolor después de amputación, dolor mielopático o radiculopático, dolor facial anormal y síndromes similares a causalgia.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por priones. Las enfermedades mediadas por priones, también conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (TSEs, por sus siglas en inglés), incluyen, pero no se limitan a, kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS, por sus siglas en inglés), Insomnio Familiar Fatal (FFI, por sus siglas en inglés) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, por sus siglas en inglés).

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por amiloide. Los trastornos mediados por amiloide se definen como las enfermedades y los trastornos, que son causados por o asociados con amiloide o proteínas similares a amiloide. Las enfermedades y los trastornos causados por o asociados con amiloide o proteínas similares a amiloide incluyen, pero no se limitan a, Enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés), incluyendo las enfermedades o los estados caracterizados por una pérdida de capacidad de memoria cognoscitiva como, por ejemplo, debilitación cognoscitiva leve (MCI, por sus siglas en inglés); demencia con cuerpos de Lewy; síndrome de Down; hemorragia cerebral con amiloidosis. En otra realización, las enfermedades y los trastornos causados por o asociados con amiloide o proteínas similares a amiloide incluyen parálisis supranuclear progresiva, amiloidosis de cadena ligera amiloide, neuropatías amiloides familiares, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt Jacobo, enfermedad de Parkinson, demencia vascular, demencia relacionada con VIH, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), miositis por cuerpos de inclusión (IBM, por sus siglas en inglés), Diabetes de inicio en la edad adulta, y amiloidosis cardíaca senil (y especialmente parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt Jacobo, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), miositis por cuerpos de inclusión (IBM, por sus siglas en inglés), Diabetes de inicio en la edad adulta, y amiloidosis cardíaca senil).

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la modulación de respuestas inmunológicas.

La modulación de las respuestas inmunológicas incluye, pero no se limita a, los procedimientos basados en la administración a un sujeto una composición de por lo menos un antígeno y por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunos casos, la composición que contiene antígeno se administra primero, seguido por la administración de una composición de por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otros casos, la composición que contiene antígeno se administra al último. Las diferentes composiciones se pueden administrar simultáneamente, estrechamente en secuencia, o separadas en tiempo. Esos procedimientos y composiciones se proporcionan para la inmunización terapéutica y profiláctica (es decir, la provocación, mejora, intensificación o modulación deliberada de una inmunorespuesta adaptadora y/o natural). Las ventajas particulares pueden incluir uno o más de los siguientes:

- 1) Una inmunorespuesta acelerada después de la administración de por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el antígeno, con respecto a la única administración del antígeno;
- 2) Una mayor sensibilidad a las pequeñas cantidades de antígeno (por ejemplo, toxina o patógeno) o antígenos que habitual no inducen las respuestas inmunológicas fuertes; y
- 3) Terapias antitumores más efectivas.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de la fibrosis quística, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, cicatrización de heridas, nefropatía diabética, reducción de la inflamación en tejido trasplantado, o enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

Especialmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas de uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

1) enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y estados alérgicos como lesión de pulmón aguda (ALI, por sus siglas en inglés); síndrome de dificultad respiratoria del adulto/agudo (SDRA, por sus siglas en inglés); enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de vías respiratorias o pulmonar (EPOC, COAD o COLD, por sus siglas en inglés), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma; y asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma controlado, asma incontrolado, asma leve, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido seguido de infección bacteriana (y especialmente lesión de pulmón aguda (ALI, por sus siglas en inglés); síndrome de dificultad respiratoria del adulto/agudo (SDRA, por sus siglas en inglés); y asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma controlado, asma incontrolado, asma leve, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido seguido de infección bacteriana);

2) Las enfermedades inflamatorias como trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos relacionados con neutrófilos de las vías respiratorias incluyendo hiper-neutrofilia ya que afectan a las vías respiratorias y/o a los pulmones; periodontitis; glomerulonefritis; fibrosis quística; y enfermedades de la piel como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, angitis de hipersensibilidad, urticaria, lupus eritematoso, y epidermólisis;

3) Las enfermedades que tienen un componente inflamatorio como enfermedades y estados que afectan los ojos como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, y conjuntivitis vernal; enfermedad inflamatoria en la cual se implican las reacciones autoinmunes o las cuales tienen un componente o una etiología autoinmune; y enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn);

4) Las infecciones retrovirales mediadas por VIH como enfermedades y trastornos causados por cepas de VIH-1 e VIH-2 como GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104, y HCM309;

5) La neuroinflamación que se refiere a la producción de la molécula de señalización de célula, las trayectorias y respuestas de la glía activación o de la activación glial, citocinas o quimioquinas proinflamatorias, trayectorias y respuestas de la activación de los astrocitos o de la activación de astrocito, trayectorias y respuestas de la activación de la microglia o de la activación microglial, respuestas relacionadas a tensión oxidativa como deposición de amiloide β placas amiloides;

6) Los trastornos neurológicos como accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Parkinson;

7) Las enfermedades mediadas por priones, también conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (TSEs, por sus siglas en inglés), como kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS, por sus siglas en inglés), Insomnio familiar Fatal (FFI, por sus siglas en inglés) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, por sus siglas en inglés);

5 8) Trastornos mediados por amiloide;

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

10 La invención también se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15) para la preparación de las composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriormente mencionadas.

La presente invención también se relaciona con sales farmacéuticamente aceptables y con composiciones y formulaciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15).

15 Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como el agente activo y opcionalmente los portadores y/o los diluyentes y/o los adyuvantes.

20 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como los medicamentos, por ejemplo en la forma de las composiciones farmacéuticas para la administración enteral (tal especialmente oral) o parenteral (uso incluyendo aplicación tópica o inhalación).

25 La producción de las composiciones farmacéuticas puede ser efectuada de una forma que serán familiares a cualquier experto en la técnica (ver, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21a edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con los materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos generales.

30 La presente invención también se relaciona con un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en la presente que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 15), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) en este texto debe ser entendida como que se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, como sea apropiado y conveniente. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula (I) por supuesto, se aplican mutatis mutandis a las sales y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Lo mismo se aplica a éstos compuestos como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con esta invención.

40 A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternatively "alrededor") colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X a X más el 10 % de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X a X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternatively "alrededor") colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende de la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C. Además, el término "temperatura ambiente" (rt, por sus siglas en inglés) como se usa en la presente se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

45 Siempre que la palabra "entre" se use para describir un intervalo numérico, debe ser entendido que los puntos finales del intervalo indican están incluidos explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si un intervalo de temperaturas se describe para estar entre 40 °C y 80 °C, éste se entiende que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluido en el intervalo; o si una variable se define como que es un número entero entre 1 y 4, esto se entiende que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4,

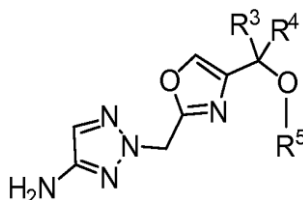
50 Los compuestos de fórmula (I) se pueden fabricar mediante los procedimientos dados a continuación, por los procedimientos dados en los Ejemplos o mediante los procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivo o solventes particulares usados, pero tales condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica mediante los procedimientos de optimización rutinarios.

Si no se indica de otra manera, los grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define para la fórmula (I). Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental.

Las reacciones de alcoholes con cloruro de metansulfonilo (Ms-Cl, por sus siglas en inglés) pueden dar lugar a la formación del cloruro respectivo o del derivado de mesilato respectivo dependiendo de las condiciones de reacción usadas; es bien conocido en la técnica que ya pequeños cambios en tales condiciones de reacción pueden tener una influencia en el resultado de dichas reacciones; debe ser entendido que normalmente ambos reactivos, el cloruro y el mesilato, pueden ser útiles como electrófilos en las reacciones discutidas a continuación.

A. Síntesis de los productos finales

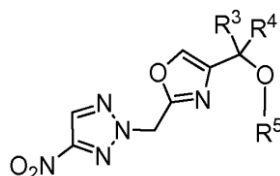
A.a) Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de aminas de la estructura 1 mediante la reacción con el cloruro del ácido carboxílico apropiado a una temperatura de aproximadamente la t.a. en un solvente adecuado como CH_2Cl_2 en presencia de una base como Et3N o DIPEA. El cloruro del ácido carboxílico apropiado se puede preparar a una temperatura de aproximadamente la t.a. del ácido carboxílico correspondiente de la estructura 5 mediante la reacción con un reactivo como cloruro de oxalilo en presencia de DMF en un solvente adecuado como tolueno. Alternativamente, las aminas de la estructura 1 se pueden combinar con el ácido carboxílico apropiado de la estructura 5 usando las condiciones de combinación de amida estándar como EDC/HOBt/DMAP, o TBTU, o HBTU, o PyBOP en presencia de una base como DIPEA o Et3N a una temperatura de aproximadamente la t.a. en un solvente adecuado como CH_2Cl_2 (o una mezcla de CH_2Cl_2 y de DMF) para dar los compuestos de fórmula (I).



Estructura 1

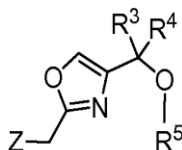
B. Síntesis de los intermedios

Los compuestos de la estructura 1 se pueden obtener a partir de los compuestos de la estructura 2 mediante la reducción del grupo nitro, ya sea mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de metal como Pd/C, Pt/C o PtO2 a una temperatura de aproximadamente la t.a. en un solvente adecuado como MeOH o EtOH, o mediante la reducción con un metal como hierro en una mezcla solvente como $H_2O/EtOH$ en presencia del cloruro de amonio a una temperatura que se extiende desde la t.a. a aproximadamente 95 °C.



Estructura 2

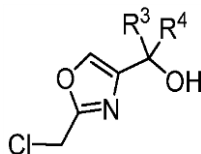
Los compuestos de la estructura 2 se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la estructura 3 con 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. Organic preparations and procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman J. Heterocycl. Chem. 8, 51 -56, 1971) en presencia de una base como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un solvente como acetona o AcCN a una temperatura de aproximadamente la t.a. o 80 °C (con o sin la adición de bromuro de tetrabutilamonio). Alternativamente, la reacción se puede realizar en presencia de una base como DIPEA en un solvente como DMF, acetona o una mezcla de ambos a una temperatura de aproximadamente la t.a. o 50 °C.



Z = Cl o MsO

Estructura 3

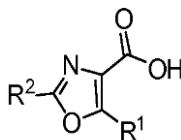
Los compuestos de la estructura 3 se pueden preparar mediante la alquilación de un alcohol de la estructura 4 con un yoduro de alquilo en presencia de plata(I)-óxido (Ag_2O) en un solvente como CH_2Cl_2 .



Estructura 4

- 5 Los compuestos de la estructura 4 donde R^3 y R^4 representan metilo se pueden preparar mediante la adición de un reactivo metílico de Grignard a 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo (Organic Process Research & Development 2001, 5, 37-44) a una temperatura debajo de la t.a. (preferiblemente de aproximadamente -78°C) en un solvente como THF, o, alternativamente, mediante la adición de un reactivo de trimetilaluminio a una temperatura de aproximadamente 0°C en un solvente como CH_2Cl_2 .
- 10 Los compuestos de la estructura 4 donde R^3 y R^4 representan hidrógeno se puede preparar mediante la reducción de 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo usando hidruro de diisobutilaluminio o LiAlH_4 a una temperatura de aproximadamente 0°C en un solvente como THF.

Los ácidos de la estructura 5 están comercialmente disponibles, bien conocidos en la técnica o preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2009/077990 (páginas 112 a 116) o en analogía.



15

Estructura 5

Parte Experimental

Abreviaturas (como se usa en la presente y en la descripción anterior)

- | | | |
|----|------------------|--|
| | Ac | acetilo |
| 20 | AcCN | acetonitrilo |
| | AlMe_3 | trimetilaluminio |
| | ac. | acuoso |
| | COAD | enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica |
| | COLD | enfermedad del pulmón obstructiva crónica |
| 25 | EPOC | enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| | DAD | detector de matriz de diodos |
| | DCC | N,N'-diciclohexilcarbodiimida |
| | dcm | desintegraciones por minuto |
| | DIPEA | diisopropiletilamina |
| 30 | DiBAL-H | hidruro de di-/so-butilaluminio |
| | DMAP | 4-N,N-dimetilaminopiridina |
| | DMEM | medio de eagle modificado de dulbecco |
| | DMF | dimetilformamida |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| 35 | EA | acetato de etilo |

	CE₅₀	media concentración efectiva máxima
	EDC	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	ELSD	evaporación de detección de dispersión de luz
	eq.	equivalentes
5	Et	etilo
	Éter o Et₂O	dietiléter
	Et₃N	triethylamina
	EtOH	etanol
	FC	cromatografía en columna instantánea en gel de sílice
10	FLIPR	lector de placas de imágenes de fluorescencia
	FPRL1	receptor de formil-péptido similar a -1
	GSH	glutación
	h	hora(s)
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
15	(Hank's) BSS	solución de sal balanceada (hank's)
	hept	heptano
	VIH	virus de inmunodeficiencia humana
	HLM	microsomas hepáticos humanos
	HOBt	hidroxibenzotriazol
20	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	IU	unidades internacionales
	LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masa
	lem	longitud de onda de emisión
	lex	longitud de onda de excitación
25	Me	metilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	mM	milimolar
	μM	micromolar
30	MS	espectrometría de masa
	Ms	metansulfonilo
	NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
	nm	nanómetro
	nM	nanomolar
35	NMR	resonancia magnética nuclear
	org.	orgánico
	p	para

	PG	grupo protector
	PTFE	politetrafluoroetileno
	PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio-hexafluoro-fosfato
	sal de Rochelle	tartrato de sodio y potasio
5	RCP	pureza radioquímica
	rf	factor de retención
	rpm	revolución por minuto
	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
10	SDS	dodecilsulfato de sodio
	sol.	solución
	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
	TBDMS	terc-butil-dimetil-sililo
	TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
15	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	tR	tiempo de retención
	UV	ultravioleta
20	Vis	visible

I Química

General. Todas las temperaturas se indican en grados Celsius (°C). A menos que se indique lo contrario, las reacciones ocurren a t.a..

25 Se realizó la cromatografía de capa fina analítica (TLC, por sus siglas en inglés) con placas de 0,2 mm: Merck, gel de sílice 60 F254. Se realizó la cromatografía de capa fina preparativa (TLC, por sus siglas en inglés) con placas de 0,2 o 0,5 mm: Merck, gel de sílice 60 F254. Se hizo la detección con UV o con una solución de KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g), 5 % de NaOH (3 ml) y H₂O (300 ml) con calentamiento subsecuente.

30 Se realizaron la cromatografía de columna instantánea (FC, por sus siglas en inglés) y la filtración usando el gel de sílice 60 de Merck (0,063-0,200 mm) o el gel de sílice de Macherey-Nagel (0,063-0,200 mm); elución con EA, hept, CH₂Cl₂, CHCl₃, MeOH, NH₄OH o mezclas de los mismos.

35 Condiciones de CLEM 10 (si no se indica de otra manera): Analítico: Bomba Binaria de Dionex HPG-3000, MS: MS de Thermo MSQ, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: PolymerLab ELS 2100, Columna: Ascentis Express C18 de 2,7 µm, 2,1 x 30 mm de ID de Sigma-Aldrich, regulado por termostato en el compartimiento de Dionex TCC-3000, Eluyentes: A: H₂O + 0,05 % de NH₄OH + 2 % de AcCN; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5 % de B → 95 % de B durante 2,00 min. Flujo: 1,8 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, tR se dan en min.

Condiciones de CLEM 02 (si no se indica lo contrario): Analítico: MS de Thermo Finnigan MSQ Plus con Bomba Binaria de Agilent 1100 y DAD. Columna: Zorbax SB-AQ de 5 µm, 4,6x50 mm de ID de Agilent Technologies. Eluyentes: A: H₂O + 0,04 % de TFA; B: AcCN; Gradiente: 5 % de B → 95 % de B durante 1 min. Flujo: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, tR se dan en minutos.

40 Condiciones de CLEM 04 (si no se indica lo contrario): Analítico: Dionex P680, MS: Thermo MSQ Plus, DAD: Agilent G1315A, ELSD: Sedere Sedex 85, Columna: Waters XBridge C18 de 5 µm, 4,6x50 mm. Eluyentes: A: agua/NH₃ ([NH₃]=13 mmol); B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5 % de B → 95 % de B durante 0,75 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, tR se dan en min.

Condiciones de CLEM 06 (si no se indica lo contrario): Analítico. Bomba: Dionex HPG-3200RS, MS: Thermo MSQ

Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85, Columna: Atlantis T3 de 5 μ M, 4,6x30 mm de ID de Waters, regulado por termostato (40 °C) en el compartimiento de Dionex TCC-3200, Eluyentes: A: H₂O + 0,04 % de TFA; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5 % de B $\rightarrow$ 95 % de B durante 1,00 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, tR se dan en min.

5 Condiciones de CLEM 07 (si no se indica lo contrario): Analítico: Bomba: MS de Dionex HPG-3200RS: Thermo Finnigan MSQ Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85, Columna: Zorbax SB-AQ de 3,5 μ m, 4,6x50 mm de ID de Agilent Technologies, regulado por termostato (40 °C) en el compartimiento de Dionex TCC-3200, Eluyentes: A: H₂O + 0,04 % de TFA; B: AcCN; Gradiente: 5 % de B $\rightarrow$ 95 % de B durante 1 min. Flujo: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, tR se dan en minutos.

10 HPLC preparativa: X-Bridge C18 de 5 μ m, 50x19 mm de ID de Waters. Eluyentes: A: H₂O + 0,5 % de NH₄OH; B: AcCN; Gradiente: 10 % de B $\rightarrow$ 90 % de B durante 5 min. Flujo: 40,0 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y MS, tR se dan en minutos.

RMN: Bruker Avarice 400 (400 MHz); Varian Mercury 300 (300 MHz); los cambios químicos se dan en ppm con relación al solvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, br = amplio, las constantes de combinación se dan en Hz.

15

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no se limitan en absoluto al alcance de los mismos.

Procedimientos generales

Procedimiento general 1 (GP1): Combinación de amida:

En un vial equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató el ácido deseado (1,5 eq.) secuencialmente con a) 2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (0,1 mmol, 1,0 eq.) 0,4M en una mezcla 4 a 1 de CH₂Cl₂/DMF (0,25 ml), b) una mezcla de HOBt (2,0 eq.), DMAP (0,25 eq.) y DIPEA (2,0 eq.) en CH₂Cl₂ (0,25 ml) y c) EDC (1,5 eq.) en CH₂Cl₂ (0,5 ml). La mezcla de reacción entonces se agitó hasta que se complete a t.a. Se cargó la solución resultante en una jeringa que contiene tierra de diatomeas de International Sorbent Technology (Isolute HM-N) (800 mg) condicionado con agua (0,6 ml) y se lavó la jeringa con CH₂Cl₂ (5 x 1 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el material deseado.

25

Síntesis de los Compuestos de Referencia

Compuesto de referencia 1:

N-(2-((2-(metoximetil)tiazol-5-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, p. 112) (70,0 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) a t.a. con DMAP (9,8 mg, 0,08 mmol), HOBt (52 mg, 0,39 mmol), EDC (154 mg, 0,81 mmol) y DIPEA (0,22 ml, 1,3 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a t.a. Una solución de 2-((2-(metoximetil)tiazol-5-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (73 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) entonces se agregó y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (5,0 ml), se separaron las capas y se lavó la fase org. con agua (5,0 ml) se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:6 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite incoloro: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,29. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,94 min, [M+H]⁺ = 425,09,

35

Compuesto de Referencia 2:

N-(2-((5-(metoximetil)tiazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, p. 112) (61,0 mg, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) a t.a. con DMAP (8,5 mg, 0,07 mmol), HOBt (45,6 mg, 0,34 mmol), EDC (135 mg, 0,70 mmol) y DIPEA (0,19 ml, 1,12 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a t.a. Una solución de 2-((5-(metoximetil)tiazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (63 mg, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) entonces se agregó y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (5,0 ml), se separaron las capas y se lavó la fase org. con agua (5,0 ml) se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:6 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite incoloro: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,29. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,92 min, [M+H]⁺ = 425,09,

45

Compuesto de Referencia 3:

N-(2-((5-(metoximetil)furan-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una

atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 5-feniloxazol-4-carboxílico comercialmente disponible (52 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) a t.a. con DMAP (8,1 mg, 0,07 mmol), HOBt (42,8 mg, 0,32 mmol), EDC (127 mg, 0,66 mmol) y DIPEA (0,2 ml, 1 .17 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a t.a. Una solución de 2-((5-(metoximetil)furan-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (55 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) entonces se agregó y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (10,0 ml), se separaron las capas y se lavó la fase org. con agua (10,0 ml), seguido por salmuera (10,0 ml) y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite incoloro: TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,23. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,87 min, [M+H]⁺ = 380,26

10 **Compuesto de Referencia 4:**

N-(2-((5-(metoximetil)tiofen-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 5-feniloxazol-4-carboxílico comercialmente disponible (120 mg, 0,62 mmol) en CH₂Cl₂ (4,0 ml) a t.a. con DMAP (19 mg, 0,15 mmol), HOBt (103 mg, 0,74 mmol), EDC (301 mg, 1 .54 mmol) y DIPEA (0,5 ml, 2,77 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 15 min a t.a. Una solución de 2-((5-(metoximetil)tiofen-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (131 mg, 0,61 mmol) en CH₂Cl₂ (8,0 ml) entonces se agregó y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (15,0 ml), se separaron las capas y se lavó la fase org. con HCl 1N (15,0 ml), agua (15,0 ml), seguido por salmuera (15,0 ml) y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (Gradiente de 85:15 hept-EA a 70:30 hept-EA) dio el compuesto de título como un sólido de color blanco. TLC: rf (7:3 de hept-EA) = 0,2. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,90 min, [M+H]⁺ = 396,03

Compuesto de Referencia 5:

N-(2-((4-(metoximetil)tiazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 5-feniloxazol-4-carboxílico comercialmente disponible (64 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) a t.a. con DMAP (10 mg, 0,08 mmol), HOBt (55 mg, 0,39 mmol), EDC (157 mg, 0,82 mmol) y DIPEA (0,25 ml, 1,48 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 15 min a t.a. Una solución de 2-((4-(metoximetil)tiazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (74 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (3,5 ml) entonces se agregó y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (15,0 ml), se separaron las capas y se lavó la fase org. con HCl 1N (15,0 ml), agua (10,0 ml), seguido por salmuera (10,0 ml) y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (Gradiente de 90:10 hept-EA a 60:40 hept-EA) dio el compuesto de título como un sólido de color blanco. TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,15. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,83 min, [M+H]⁺ = 397,21

Compuesto de Referencia 6:

N-(2-((2-(metoximetil)tiazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 5-feniloxazol-4-carboxílico comercialmente disponible (42 mg, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se trató a t.a. con DMAP (6,6 mg, 0,05 mmol), HOBt (36 mg, 0,26 mmol), EDC (102 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (0,16 ml, 0,96 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 45 min a t.a. Una solución de 2-((2-(metoximetil)tiazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (48 mg, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) entonces se agregó y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (15,0 ml), se separaron las capas y se lavó la fase org. con HCl 1N (10,0 ml), agua (5,0 ml), seguido por salmuera (10,0 ml) y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (60:40 hept-EA) dio el compuesto de título como un sólido de color blanco. TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,15. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,83 min, [M+H]⁺ = 397,23,

Compuesto de Referencia 7:

N-(2-((2-(metoximetil)tiazol-5-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 5-feniloxazol-4-carboxílico comercialmente disponible (30,0 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (1 .0 ml) a t.a. con DMAP (4,8 mg, 0,04 mmol), HOBt (26 mg, 0,19 mmol), EDC (76 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a t.a. Una solución de 2-((2-(metoximetil)tiazol-5-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (36 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) entonces se agregó y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC dio el compuesto de título como un sólido de color beige. TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,30. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,87 min, [M+H]⁺ = 397,39,

Compuesto de Referencia 8:**N-(2-((5-(metoximetil)tiazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida:**

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 5-feniloxazol-4-carboxílico comercialmente disponible (30 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a t.a. con DMAP (4,8 mg, 0,04 mmol), HOBt (26 mg, 0,19 mmol), EDC (76 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a t.a. Una solución de 2-((5-(metoximetil)tiazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (36 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) entonces se agregó y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,31. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,85 min, [M+H]⁺ = 397,40,

Compuesto de Referencia 9:**N-(2-((2-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida:**

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 5-feniloxazol-4-carboxílico comercialmente disponible (18 mg, 0,10 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a t.a. con DMAP (3,0 mg, 0,02 mmol), HOBt (15,7 mg, 0,12 mmol), EDC (46,5 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,07 ml, 0,39 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 45 min a t.a. Una solución de 2-((2-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (23,0 mg, 0,10 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) entonces se agregó y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (10,0 ml), se separaron las capas y se lavó la fase org. con agua (5,0 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (50:50 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (50:50 hept-EA) = 0,27. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,86 min, [M+H]⁺ = 408,89,

Compuesto de Referencia 10:**N-(2-((2-(metoximetil)oxazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida:**

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, p. 112) (14 mg, 0,06 mmol) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) a t.a. con DMAP (2 mg, 0,02 mmol), HOBt (10 mg, 0,08 mmol), EDC (31 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,04 ml, 0,26 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 45 min a t.a. Una solución de 2-((2-(metoximetil)oxazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (13 mg, 0,06 mmol) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) entonces se agregó y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (5 ml), se lavó la fase org. con agua (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:2 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite incoloro: TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,36. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,88 min, [M+H]⁺ = 408,69,

Compuesto de Referencia 11:**N-(2-((4-acetyloxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida:**

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, p. 112) (590 mg, 2,72 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a t.a. con DMAP (82 mg, 0,68 mmol), HOBt (441 mg, 3,62 mmol), EDC (1,3 g, 6,79 mmol) y DIPEA (1,8 ml, 10,86 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a t.a. Una solución de 1-(2-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)etanona (WO 2009/077990, p. 105) (562 mg, 2,72 mmol) en CH₂Cl₂ (7,0 ml) entonces se agregó y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó la fase org. con agua (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:6 hept-EA) dio el compuesto de título como un sólido de color blanco: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,35. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,88 min, [M+H]⁺ = 407,05,

Síntesis de los Intermedios**2-((5-(metoximetil)furan-2-il)metil)-4-nitro-2H-1,2,3-triazol:**

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución de (5-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)furan-2-il)metanol (WO 2009077990A1) (186 mg, 0,83 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se agregó a una suspensión de Ag₂O (288 mg, 1,24 mmol) y MeI (0,06 ml, 0,99 mmol). Se agitó la mezcla resultante (luz de forma protegida) durante la noche a 40 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (7:3 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,27. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,74 min.

2-((5-(metoximetil)furan-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-((5-(metoximetil)furan-2-il)metil)-4-nitro-2H-1,2,3-triazol (97 mg, 0,35 mmol), polvo de hierro (59 mg, 1,04 mmol) y NH₄Cl (94 mg, 1,74 mmol) en una mezcla de EtOH (1,6 ml) y agua (0,8 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción mientras está caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido por NaOH 1N (10 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (10 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (95:5 CH₂Cl₂-MeOH) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (95:5 CH₂Cl₂-MeOH) = 0,39. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,51 min, [M+H]⁺ = 209,34,

2-(metoximetil)tiofeno:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de comercialmente disponible tiofen-2-ilmetanol (1,46 g, 12,8 mmol) en CH₂Cl₂ (7,5 ml) con MeI (3,0 ml, 48,2 mmol) seguido por Ag₂O (4,44 g, 19,1 mmol) y se agitó la mezcla resultante (luz de forma protegida) durante la noche a 40 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (95:5 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,67,

5-(metoximetil)tiofeno-2-carbaldehído:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(metoximetil)tiofeno (1,23 g, 9,58 mmol) en THF (50,0 ml) gota a gota a -75 °C con N,N,N',N'-tetrametil-etilendiamina (2,69 ml, 17,7 mmol) seguido por n-BuLi (6,5 ml de una solución 2,7 M en heptano, 17,7 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 90 min a -70 °C. Entonces se agregó DMF (4,03 ml, 52,1 mmol) y la mezcla resultante se dejó entibiar suavemente a t.a. Entonces se vertió la mezcla sobre NH₄Cl ac. sat. (40 ml) y se extrajo la capa org. con EA (3 x 20 ml) y se secaron las capas org. combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (Gradiente de 95:5 hept-EA a 85:15 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color anaranjado. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,62 min.

(5-(metoximetil)tiofen-2-il)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución de 5-(metoximetil)tiofeno-2-carbaldehído (782 mg, 5,01 mmol) en EtOH (10 ml) se trató a 0 °C con NaBH₄ (379 mg, 10,0 mmol) y la solución resultante se agitó durante 5 min a 0 °C y después se dejó entibiar a t.a. se agregaron agua (5 ml) y EA (5 ml). Se extrajo la capa ac. con EA (2 x 15 ml) y se lavaron las capas org. combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,51 min.

2-((5-(metoximetil)tiofen-2-il)metil)-4-nitro-2H-1,2,3-triazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de (5-(metoximetil)tiofen-2-il)metanol (900 mg, 5,69 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20,0 ml) a 0 °C con Et₃N (1,19 ml, 8,53 mmol) seguido por DMAP (70 mg, 0,57 mmol) y Ms-Cl (0,57 ml, 7,39 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se enfrió rápidamente la reacción con agua (5 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar 1,38 de crudo metansulfonato de (5-(metoximetil)tiofen-2-il)metil como un aceite de color anaranjado. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,51 min. Se agregó una solución de este material crudo en DMF (10,0 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (7,05 g de una solución al 9,6 % en DMF, 5,93 mmol) en DMF (15,0 ml) pretratada durante 30 min con DIPEA (1,96 ml, 11,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguido por EA (10 ml). Se extrajo la capa ac. con EA (2 x 15 ml) y se lavaron los extractos org. combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (Gradiente de 95:5 hept-EA a 80:20 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (8:2 hept-EA) = 0,36. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,80 min.

2-((5-(metoximetil)tiofen-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agitó una mezcla de 2-((5-(metoximetil)tiofen-2-il)metil)-4-nitro-2H-1,2,3-triazol (169 mg, 0,67 mmol), polvo de hierro (131 mg, 2,33 mmol) y NH₄Cl (215 mg, 3,99 mmol) en una mezcla de EtOH (4,6 ml) y agua (2,4 ml) a 50 °C durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción mientras está caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido por NaOH 3N (5 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,58 min, [M+H]⁺ = 225,18,

2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-4-carboxilato de metilo:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agregó una solución de 2-(clorometil)tiazol-4-carboxilato de metilo (S. A. Hermitage et al. Organic Process Research & Development, 5, 37-44, 2001) (2.05 g, 10,7 mmol) en DMF (20,0 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. Organic preparations and procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman J. Heterocycl. Chem. 8, 51-56, 1971) (11,53 g de una solución al 8 % en DMF, 9,70 mmol) en DMF (20,0 ml) pretratada durante 30 min con DIPEA (3,21 ml, 19,4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 50 °C. Se agregó agua (50 ml), seguido por EA (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con EA (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (Gradiente de 60:40 hept-EA a 50:50 hept-EA)) dio el compuesto de título como un sólido de color amarillo. TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,31. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,67 min, [M+H]⁺ = 270,21,

(2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-4-il)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-4-carboxilato de metilo (1,10 g, 4,08 mmol) en THF (30 ml) gota a gota a 0 °C con DiBAL-H (14,3 ml de una solución 1,0 M en THF, 14,3 mmol) y se agitó la solución resultante durante 1 h a 0°. Se agregó solución de sal de Rochelle (100 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a t.a Se extrajo la capa ac. con EA (2 x 40 ml) y se secaron las capas org. combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,53 min; [M+H]⁺ = 241,95,

4-(metoximetil)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agregó una solución de 2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-4-il)metanol (672 mg, 2.79 mmol) en CH₂Cl₂ (15,0 ml) a una suspensión de Ag₂O (968 mg, 4,18 mmol) y Mel (0,52 ml, 8,36 mmol). Se agitó la mezcla resultante (luz de forma protegida) durante la noche a 40 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,66 min, [M+H]⁺ = 226,27,

2-((4-(metoximetil)tiazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agitó una mezcla de 4-(metoximetil)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol (85 mg, 0,31 mmol), polvo de hierro (66 mg, 1,17 mmol) y NH₄Cl (108 mg, 2,0 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) a 75 °C durante 25 min. Se filtró la mezcla de reacción mientras está caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (15 ml) seguido por NaOH 1N (10 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,47 min, [M+H]⁺ = 226,30,

4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-2-carboxilato de etilo:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agregó una solución de 4-(clorometil)tiazol-2-carboxilato de etilo (WO 2009077990 A1) (2.16 g, 10,5 mmol) en DMF (15,0 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. Organic preparations and procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman J. Heterocycl. Chem. 8, 51-56, 1971) (8,0 g de una solución al 10 % en DMF, 7,01 mmol) en DMF (15,0 ml) pretratada durante 30 min con DIPEA (1,82 ml, 2.33 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 50 °C. Se agregó agua (50 ml), seguido por EA (50 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa ac. con agua (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (60:40 hept-EA)) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,36. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,76 min, [M+H]⁺ = 284,28,

(4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-2-il)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-2-carboxilato de etilo (845 mg, 2.98 mmol) en THF (30 ml) gota a gota a 0 °C con DiBAL-H (11,3 ml de una solución 1,0 M en tolueno, 11,3 mmol) y se agitó la solución resultante durante 1 h a 0°. Se agregó la solución de sal Rochelle (100 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a t.a Se extrajo la capa ac. con EA (2 x 40 ml) y se secaron las capas org. combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (40:60 hept-EA)) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,25. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,54 min, [M+H]⁺ = 241,95,

2-(metoximetil)-4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agregó una solución de 4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-2-il)metanol (419 mg, 1,74 mmol) en CH₂Cl₂ (15,0 ml) a una suspensión de Ag₂O (604 mg, 2,61 mmol) y Mel (0,33 ml, 5,21 mmol). Se agitó la mezcla resultante (luz de forma protegida) durante la noche a 40 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,36. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,68 min, [M+H]⁺ = 256,27,

2-((2-(metoximetil)tiazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agitó una mezcla de 2-(metoximetil)-4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol (200 mg, 0,78 mmol), polvo de hierro (133 mg, 2,35 mmol) y NH₄Cl (212 mg, 3,92 mmol) en una mezcla de EtOH (10,0 ml) y agua (5,0 ml) a 100 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción mientras está caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (40 ml) seguido por NaOH 1N (20 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título el cual se purificó mediante HPLC preparativa para dar un aceite incoloro. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,47 min, [M+H]⁺ = 226,30,

(E)-(2-estiriloxazol-4-il)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-estiriloxazol-4-carboxilato de (E)-etilo (WO 2009077990 A1) (8,5 g, 34,9 mmol) en THF (28,3 ml) gota a gota a 0 °C con DiBAL-H (85,0 ml de una solución 1,0 M en tolueno, 85,0 mmol) y se agitó la solución resultante durante 1,5 h a 0 °C. Se agregó solución de sal de Rochelle seguido por EA y se agitó la mezcla durante 24 h a t.a. Se extrajo la capa ac. con EA (3 x 40 ml) y se secaron las capas org. combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color anaranjado. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,20. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,71 min, [M+H]⁺ = 202,15,

(E)-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-estiriloxazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución de (E)-(2-estiriloxazol-4-il)metanol (5,40 g, 26,8 mmol) en CH₂Cl₂ (56,0 ml) se trató a t.a. con terc-butilclorodimetilsilano (8,52 g, 53,67 mmol) seguido por imidazol (3,69 g, 53,67 mmol) y se agitó la suspensión resultante durante 1 h a t.a. Se agregó agua. Se extrajo la capa ac. con y se secaron las capas org. combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (Gradiente de hept a 9:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (9: 1 hept-EA) = 0,35. Condiciones de CLEM 07: tR = 1,08 min, [M+H]⁺ = 316,13,

4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-carbaldehído:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), una solución de NaIO₄ (726 mg, 3,33 mmol) en agua (6,6 ml) se agregó lentamente a una suspensión agitada vigorosamente de gel de sílice (4,46 g) en acetona (13,2 ml). La mezcla entonces se concentró bajo presión reducida y el sólido grumoso formó una suspensión en CH₂Cl₂ y se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (16,5 ml) y se trató la mezcla de reacción a t.a. con (E)-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-estiriloxazol (350 mg, 1,1 mmol) y hidrato de RuCl₃ (7,8 mg, 0,03 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. en la oscuridad durante la noche, se filtró a través de gel de sílice y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color rojo. TLC: rf (1:3 EA-Hept) = 0,51. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,64 min.

1-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-il)etanol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-carbaldehído (268 mg, 1,11 mmol) en CH₂Cl₂ (9,2 ml) gota a gota a 0 °C con trimetilaluminio (1,11 ml de una solución 2,0 M en tolueno, 2,22 mmol) y se agitó la solución de color amarillo resultante durante 45 min a 0 °C. Se agregó NH₄Cl ac. sat. a la mezcla de reacción la cual se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml) y se secaron las capas org. combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,40. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,85 min, [M]⁺ = 257,81,

1-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-il)etanol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 1-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-il)etanol (260 mg, 1,01 mmol) en AcCN (7,1 ml) a t.a. con MnO₂ (1488 mg, 5,05 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a t.a. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto de título como

un aceite de color amarillo. TLC: rf (2:1 hept-EA) = 0,55. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,96 min, [M]⁺ = 255,89,

2-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-il)propan-2-ol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 1-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-il)etanona (171 mg, 0,67 mmol) en CH₂Cl₂ (5,6 ml) gota a gota a 0 °C con trimetilaluminio (0,56 ml de una solución 2.0 M en tolueno, 1,12 mmol) y se agitó la solución de color amarillo resultante durante 90 min a 0 °C. Se agregó NH₄Cl ac. sat. a la mezcla de reacción la cual se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml) y se secaron las capas org. combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,88 min, [M+H]⁺ = 272,20,

4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(2-metoxipropan-2-il)oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-il)propan-2-ol (153 mg, 0,56 mmol) en CH₂Cl₂ (0,4 ml) con Mel (0,08 ml, 1,35 mmol) seguido por Ag₂O (196 mg, 0,85 mmol). Se agitó la mezcla resultante (luz de forma protegida) durante la noche a 40 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (7:3 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color anaranjado. TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,40. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,99 min, [M+H]⁺ = 286,20,

(2-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-4-il)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(2-metoxipropan-2-il)oxazol (110 mg, 0,39 mmol) en THF (1,8 ml) a 0 °C con TBAF (0,39 ml de una solución 1M en THF, 0,39 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 45 min a 0 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con EA (10 ml), se lavó con NH₄Cl ac. sat. (5 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (3:7 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (3:7 hept-EA) = 0,20. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,44 min, [M+H]⁺ = 172,01,

2-(2-metoxipropan-2-il)-4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de (2-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-4-il)metanol (31 mg, 0,18 mmol) en seco CH₂Cl₂ (1,4 ml) a 0 °C con Et₃N (0,03 ml, 0,23 mmol) seguido por DMAP (2,2 mg, 0,02 mmol) y Ms-Cl (0,02 ml, 0,23 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se enfrió rápidamente la reacción con agua (10 ml). Se secó la capa org. sobre Na₂SO₄, se filtró, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar 44 mg de metansulfonato de (2-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-4-il)metilo crudo como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,62 min, [M+H]⁺ = 250,00. Se agregó una solución de este material crudo (44 mg) en DMF (0,4 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. Organic preparations and procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman J. Heterocycl. Chem. 8, 51-56, 1971) (203 mg de una solución al 9,6 % en DMF, 0,17 mmol) en DMF (0,4 ml) pretratada durante 30 min con DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 24 h a 50 °C. Se agregó agua (5 ml), seguido por EA (5 ml). Se extrajo la capa ac. con EA (10 ml) y se secaron los extractos org. combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,43. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,72 min, [M]⁺ = 267,96,

2-((2-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agitó una mezcla de 2-(2-metoxipropan-2-il)-4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol (33 mg, 0,12 mmol), polvo de hierro (21 mg, 0,37 mmol) y NH₄Cl (33 mg, 0,62 mmol) en una mezcla de EtOH (0,4 ml) y agua (0,2 ml) a 85 °C durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción mientras está caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (5 ml) seguido por NaOH 1N (5 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (5 x 5 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color anaranjado. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,51 min; [M]⁺ = 237,17,

2-bromo-5-(metoximetil)triazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de (2-bromotriazol-5-il)metanol (WO 2009/077990, p. 92) (1,19 g, 6,11 mmol) en CH₂Cl₂ (4,0 ml) con Mel (0,46 ml, 7,33 mmol) seguido por Ag₂O (2,12 g, 9,16 mmol) y se agitó la mezcla resultante (luz de forma protegida) durante la noche a 40 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (7:3 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite incoloro: TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,33. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,66 min, [M+H]⁺ = 209,93,

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

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-bromo-5-(metoximetil)tiazol (944 mg, 4,54 mmol) en Et₂O (10,0 ml) gota a gota a -70 °C con n-BuLi (2,98 ml de una solución 1,6M en hexano, 4,76 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a -70 °C. Entonces se agregó DMF (0,56 ml, 7,26 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 20 min a -70 °C. Se agregó NH₄Cl ac. sat., se extrajo la capa org. con EA (3 x 20 ml) y se secaron las capas org. combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar 543 mg de 5-(metoximetil)tiazol-2-carbaldehído como un aceite de color amarillo: TLC: rf (9:1 hept-EA) = 0,32. Se trató una solución de este material en MeOH (10 ml) a 0 °C con NaBH₄ (169 mg, 4,29 mmol). Después de 15 min a 0 °C, se agregó agua seguido por EA. Se extrajo la capa org. con EA (3 x 20 ml) y se secaron las capas org. combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:2 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (1:2 hept-EA) = 0,25. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,42 min, [M+H]⁺ = 160,17,

5-(metoximetil)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de (5-(metoximetil)tiazol-2-il)metanol (201 mg, 1,26 mmol) en seco CH₂Cl₂ (10,0 ml) a 0 °C con Et₃N (0,23 ml, 1,63 mmol) seguido por DMAP (15,6 mg, 0,13 mmol) y Ms-Cl (0,13 ml, 1,59 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se enfrió rápidamente la reacción con agua (10 ml). Se secó la capa org. sobre Na₂SO₄, se filtró, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar 300 mg de metansulfonato de (5-(metoximetil)tiazol-2-il)metilo crudo como un aceite de color anaranjado. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,59 min, [M+H]⁺ = 238,07. Se agregó una solución de este material crudo (300 mg) en DMF (3,0 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (1,50 g de una solución al 9,6 % en DMF, 1,26 mmol) en DMF (3,0 ml) pretratada durante 30 min con DIPEA (0,43 ml, 2,53 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 24 h a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguido por EA (10 ml). Se extrajo la capa ac. con EA (10 ml) y se secaron los extractos org. combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,29. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,70 min, [M+H]⁺ = 255,85,

2-((5-(metoximetil)tiazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agitó una mezcla de 5-(metoximetil)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol (80 mg, 0,31 mmol), polvo de hierro (53 mg, 0,93 mmol) y NH₄Cl (84 mg, 1,56 mmol) en una mezcla de EtOH (1,0 ml) y agua (0,5 ml) a 85 °C durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción mientras está caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (5 ml) seguido por NaOH 1N (5 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,49 min; [M+H]⁺ = 226,17,

(5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-bromo-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (WO 2009/077990, p. 92) (2,0 g, 6,49 mmol) en Et₂O (14,0 ml) gota a gota a -70 °C con n-BuLi (4,25 ml de una solución 1,6M en hexano, 6,81 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a -70 °C. Entonces se agregó DMF (0,80 ml, 10,38 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 20 min a -70 °C. Se agregó NH₄Cl ac. sat., se extrajo la capa org. con EA (3 x 20 ml) y se secaron las capas org. combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar 1,50 g de 5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-carbaldehído como un aceite de color amarillo: TLC: rf (9: 1 hept-EA) = 0,31. Condiciones de CLEM 07: tR = 1,00 min, [M+H]⁺ = 257,93. Se trató una solución de este material en MeOH (10 ml) a 0 °C con NaBH₄ (286 mg, 7,25 mmol). Después de 30 min a 0 °C, se agregó agua seguido por EA. Se extrajo la capa org. con EA (3 x 20 ml) y se secaron las capas org. combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,33. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,87 min, [M+H]⁺ = 260,06,

5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(metoximetil)tiazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de (5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)metanol (1,21 g, 4,65 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) con MeI (0,35 ml, 5,57 mmol) seguido por Ag₂O (1,61 g, 6,97 mmol) y se agitó la mezcla resultante (luz de forma protegida) durante la noche a 40 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (4: 1 hept-EA) = 0,27. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,99 min, [M+H]⁺ = 273,95,

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

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(metoximetil)tiazol (721 mg, 2.64 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C con TBAF (5,30 ml de una solución 1M en THF, 5,30 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 45 min a 0 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con EA, se lavó con NH₄Cl ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:9 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite incoloro: TLC: rf (1:9 hept-EA) = 0,27. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,41 min, [M+H]⁺ = 160,01.

2-(metoximetil)-5-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de (2-(metoximetil)tiazol-5-il)metanol (319 mg, 2,00 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15,0 ml) a 0 °C con Et₃N (0,36 ml, 2,59 mmol) seguido por DMAP (25 mg, 0,20 mmol) y Ms-Cl (0,20 ml, 2,53 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se enfrió rápidamente la reacción con agua (10 ml). Se secó la capa org. sobre Na₂SO₄, se filtró, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar 469 mg (cuant.) de metansulfonato de (2-(metoximetil)tiazol-5-il)metilo crudo como un aceite de color amarillo: TLC: rf (1:4 hept-EA) = 0,39. Se agregó una solución de este material crudo (469 mg) en DMF (4,5 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (2,35 g de una solución al 9,6 % en DMF, 1,98 mmol) en DMF (4,5 ml) pretratada durante 30 min con DIPEA (0,68 ml, 3,96 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 días a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguido por EA (10 ml). Se extrajo la capa ac. con EA (10 ml) y se secaron los extractos org. combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,33. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,72 min, [M+H]⁺ = 255,95,

2-((2-(metoximetil)tiazol-5-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agitó una mezcla de 2-(metoximetil)-5-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol (109 mg, 0,43 mmol), polvo de hierro (72 mg, 1,28 mmol) y NH₄Cl (115 mg, 2,14 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) a 85 °C durante 15 min. Se filtró la mezcla de reacción mientras está caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (5 ml) seguido por NaOH 1N (5 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,50 min; [M+H]⁺ = 225,93,

2-(2-(clorometil)oxazol-4-il)propan-2-ol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo (Organic Process Research & Development 2001. 5, 37-44) (13,00 g, 74,04 mmol) en THF (433 ml) gota a gota a 0 °C con cloruro de metilmagnesio (51,8 ml de una solución 3,0 M en THF, 155,49 mmol) y se agitó la solución de color anaranjada resultante durante 1,5 h a 0 °C. Se vertió cuidadosamente la mezcla de reacción sobre una solución de NH₄Cl ac. sat. enfriada con hielo (300 ml). Se extrajo con EA (3 x 200 ml) y se lavaron las capas org. combinadas con salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,24. Condiciones de CLEM 06: tR = 0,49 min.

2-(clorometil)-4-(2-metoxipropan-2-il)oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(2-(clorometil)oxazol-4-il)propan-2-ol (200 mg, 1,14 mmol) en Mel (3,5 ml) con Ag₂O (396 mg, 1,71 mmol) y se agitó la mezcla resultante (luz de forma protegida) durante 26 h a 40 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el Mel bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (7:3 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite incoloro: TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,33. Condiciones de CLEM 06: tR = 0,64 min, [M+H]⁺ = 190,17,

4-(2-metoxipropan-2-il)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agregó una solución de 2-(clorometil)-4-(2-metoxipropan-2-il)oxazol (134 mg, 0,71 mmol) en DMF (2,0 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. Organic preparations and procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman J. Heterocycl. Chem. 8, 51-56, 1971) (1,01 g de una solución al 8 % en DMF, 0,71 mmol) en DMF (2,0 ml) pretratada durante 30 min con DIPEA (0,24 ml, 1,41 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 50 °C. Se agregó agua (16 ml), seguido por EA (16 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa org. con agua (3 x 6 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,33. Condiciones de CLEM 06: tR = 0,69 min, [M+H]⁺ = 268,13,

2-((4-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agitó una mezcla de 4-(2-metoxipropan-2-il)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol (56 mg, 0,21 mmol), polvo de hierro (35 mg, 0,63 mmol) y NH₄Cl (57 mg, 1,05 mmol) en una mezcla de EtOH (1,0 ml) y agua (0,5 ml) a 85 °C durante 15 min. Se filtró la mezcla de reacción mientras está caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (2 ml) seguido por NaOH 1N (2 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (2 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 06: tR = 0,46 min; [M+H]⁺ = 238,09,

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

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo (Organic Process Research & Development 2001. 5, 37-44) (12,50 g, 71,20 mmol) en THF (400 ml) gota a gota a 0 °C con DiBAL-H (242 ml de una solución 1,0 M en THF, 242,0 mmol) y se agitó la solución resultante durante 1 h a 0 °C y después se dejó entibiar a t.a. Se vertió la mezcla de reacción cuidadosamente sobre una solución de sal de Rochelle (600 ml) y se agregó EA (250 ml). Se agitó la mezcla durante 1,5 h. Se extrajo la capa ac. con EA (2 x 250 ml) y se secaron las capas org. combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:4 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (1:4 hept-EA) = 0,28. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,39 min; [M+H]⁺ = 147,98,

2-(clorometil)-4-(metoximetil)oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(clorometil)oxazol-4-il)metanol (8,00 g, 54,22 mmol) en CH₂Cl₂ (32,0 ml) con MeI (4,05 ml, 65,06 mmol) seguido por Ag₂O (18,85 g, 81,32 mmol) y se agitó la mezcla resultante (luz de forma protegida) durante la noche a 40 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (6:4 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,31. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,54 min, [M+H]⁺ = 162,00,

4-(metoximetil)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agregó una solución de 2-(clorometil)-4-(metoximetil)oxazol (1,38 g, 8,55 mmol) en DMF (24,0 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. Organic preparations and procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman J. Heterocycl. Chem. 8, 51-56, 1971) (10,16 g de una solución al 9,6 % en DMF, 8,55 mmol) en DMF (24,0 ml) pretratada durante 30 min con DIPEA (2,93 ml, 17,10 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 50 °C. Se agregó agua (200 ml), seguido por EA (200 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa org. con agua (3 x 70 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:6 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,38. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,63 min.

2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agitó una mezcla de 4-(metoximetil)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol (1,46 g, 6,10 mmol), polvo de hierro (1,03 g, 18,31 mmol) y NH₄Cl (1,65 g, 30,52 mmol) en una mezcla de EtOH (30,0 ml) y agua (15,0 ml) a 85 °C durante 15 min. Se filtró la mezcla de reacción mientras está caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (55 ml) seguido por NaOH 1N (33 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (5 x 50 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,42 min; [M+H]⁺ = 210,09,

2-(acetoximetil)oxazol-4-carboxilato de metilo:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo (Organic Process Research & Development 2001. 5, 37-44) (20,00 g, 113,91 mmol) en ácido acético (80 ml) con anhídrido acético (8,0 ml) seguido por acetato de sodio (39,72 g, 484,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 3 h. Se agregó EA (400 ml) a t.a. y se neutralizó la suspensión con carbonato de sodio ac. sat.. Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con EA (2 x 400 ml). Se secaron las capas org. combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un sólido de color blanco. Condiciones de CLEM 06: tR = 0,48 min, [M+H]⁺ = 200,41.

2-(hidroximetil)oxazol-4-carboxilato de metilo:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agregó sodio (1,32 g, 57,42 mmol) en porciones a MeOH (145 ml). Entonces se agregó 2-(acetoximetil)oxazol-4-carboxilato de metilo (23,30 g, 116,99 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a t.a ac. sat. Entonces se agregó NH₄Cl (760 ml) y se extrajo la mezcla con EA (2 x 760 ml). Se secaron las capas org. combinadas sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un sólido de color blanco: TLC: rf (1:9 hept-EA) = 0,33. Condiciones de CLEM 06: tR = 0,31 min, [M+H]⁺ = 158,15,

2-(metoximetil)oxazol-4-carboxilato de metilo:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(hidroximetil)oxazol-4-carboxilato de metilo (231 mg, 1,47 mmol) en CH₂Cl₂ (0,9 ml) con Mel (0,11 ml, 1,76 mmol) seguido por Ag₂O (511 mg, 2,21 mmol) y se agitó la mezcla resultante (luz de forma protegida) durante la noche a 40 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite incoloro: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,33. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,49 min, [M+H]⁺ = 172,20,

2-(metoximetil)oxazol-4-il)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(metoximetil)oxazol-4-carboxilato de metilo (192 mg, 1,12 mmol) en THF (11 ml) gota a gota a 0 °C con LiAlH₄ (1,35 ml de una solución 1,0 M en THF, 1,35 mmol) y se agitó la solución resultante durante 20 min a 0 °C. Se trató cuidadosamente la mezcla de reacción con agua (1,0 ml) NaOH 1N (1,0 ml) seguido por agua (1,0 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a t.a Se filtró suspensión resultante, se extrajo con EA y se secaron las capas org. combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,33 min; [M+H]⁺ = 144,08,

2-(metoximetil)-4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(metoximetil)oxazol-4-il)metanol (76 mg, 0,53 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) a 0 °C con Et₃N (0,10 ml, 0,69 mmol) seguido por DMAP (6,6 mg, 0,05 mmol) y Ms-Cl (0,05 ml, 0,67 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se enfrió rápidamente la reacción con agua (5 ml). Se secó la capa org. sobre Na₂SO₄, se filtró, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar 118 mg de metansulfonato de 2-(metoximetil)oxazol-4-il)metilo crudo como un aceite de color marrón. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,51 min, [M+H]⁺ = 222,02. Se agregó una solución de este material crudo (118 mg) en DMF (1,3 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (635 mg de una solución al 9,6 % en DMF, 0,53 mmol) en DMF (1,3 ml) pretratada durante 30 min con DIPEA (0,18 ml, 1,07 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 24 h a 50 °C. Se agregó agua (10 ml), seguido por EA (10 ml). Se extrajo la capa ac. con EA (10 ml) y se secaron los extractos org. combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,31. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,62 min, [M+H]⁺ = 240,10,

2-((2-(metoximetil)oxazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agitó una mezcla de 2-(metoximetil)-4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol (21 mg, 0,09 mmol), polvo de hierro (15 mg, 0,26 mmol) y NH₄Cl (24 mg, 0,44 mmol) en una mezcla de EtOH (1,0 ml) y agua (0,5 ml) a 85 °C durante 15 min. Se filtró la mezcla de reacción mientras está caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (5 ml) seguido por NaOH 1N (5 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,41 min; [M+H]⁺ = 210,22.

2-(clorometil)-4-(etoximetil)oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(clorometil)oxazol-4-il)metanol (500 mg, 3,39 mmol) en CH₂Cl₂ (2.0 ml) con EtI (0,28 ml, 3,39 mmol) seguido por Ag₂O (1,18 g, 5,08 mmol) y se agitó la mezcla resultante (luz de forma protegida) durante la noche a 40 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (7:3 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,29. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,62 min, [M+H]⁺ = 176,26,

4-(etoximetil)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agregó una solución de 2-(clorometil)-4-(etoximetil)oxazol (260 mg, 1,48 mmol) en DMF

(4,2 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. Organic preparations and procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman J. Heterocycl. Chem. 8, 51-56, 1971) (1,76 g de una solución al 9,6 % en DMF, 1,48 mmol) en DMF (4,2 ml) pretratada durante 30 min con DIPEA (0,51 ml, 2.96 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 50 °C. Se agregó agua (20 ml), seguido por EA (20 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa org. con agua (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (1:1 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,40. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,69 min, [M+H]⁺ = 254,06,

2-((4-(etoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se agitó una mezcla de 4-(etoximetil)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol (115 mg, 0,45 mmol), polvo de hierro (77 mg, 1,36 mmol) y NH₄Cl (123 mg, 2.27 mmol) en una mezcla de EtOH (2.4 ml) y agua (1,2 ml) a 85 °C durante 15 min. Se filtró la mezcla de reacción mientras está caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (25 ml) seguido por NaOH 1N (25 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (5 x 25 ml). Se secaron los extractos org. combinados sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,48 min; [M+H]⁺ = 224,09,

Preparación de los Ejemplos

Ejemplo 1:

N-(2-((4-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, p. 112) (40,0 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a t.a. con DMAP (5,6 mg, 0,05 mmol), HOBt (29,9 mg, 0,22 mmol), EDC (88,3 mg, 0,46 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,74 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 45 min a t.a. Entonces se agregó una solución de 2-((4-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (43,7 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (0,8 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (2,0 ml), se separaron las capas y se lavó la fase org. con agua (2,0 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:6 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite incoloro: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,35. Condiciones de CLEM 06: tR = 0,94 min, [M+H]⁺ = 437,34,

Ejemplo 2:

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxílico ácido (WO 2009/077990, p. 112) (1,14 g, 5,26 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a t.a. con DMAP (160 mg, 1,31 mmol), HOBt (854 mg, 6,32 mmol), EDC (2,52 g, 13,15 mmol) y DIPEA (3,60 ml, 21,03 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 45 min a t.a. Entonces se agregó una solución de 2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (1,10 g, 5,26 mmol) en CH₂Cl₂ (22 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (45 ml), se separaron las capas y se lavó la fase org. con agua (45 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:6 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite incoloro: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,20. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,88 min, [M+H]⁺ = 409,11,

Ejemplo 3:

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-feniloxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 2-metil-5-feniloxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, p. 113) (955 mg, 4,70 mmol) en CH₂Cl₂ (27 ml) a t.a. con DMAP (143 mg, 1,17 mmol), HOBt (763 mg, 5,65 mmol), EDC (2,25 g, 11,75 mmol) y DIPEA (3,22 ml, 18,80 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 45 min a t.a. Entonces se agregó una solución de 2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (983 mg, 4,70 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (40 ml), se separaron las capas y se lavó la fase org. con agua (40 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cristalización para EA para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,14. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,84 min, [M+H]⁺ = 395,44,

Ejemplo 4:

5-(3-clorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida:

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(3-clorofenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 113). Condiciones de CLEM 10: tR = 1,14 min, [M+H]⁺ = 429,05,

Ejemplo 5:

5 **N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxamida:**

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 113). Condiciones de CLEM 10: tR = 1,18 min, [M+H]⁺ = 463,03,

Ejemplo 6:

5-(3-clorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)oxazol-4-carboxamida:

10 Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(3-clorofenil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 114). Condiciones de CLEM 10: tR = 1,03 min, [M+H]⁺ = 415,02.

Ejemplo 7:

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metoxifenil)oxazol-4-carboxamida:

15 Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(3-metoxifenil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 114). Condiciones de CLEM 10: tR = 0,92 min, [M+H]⁺ = 411,09,

Ejemplo 8:

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metoxifenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida:

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(3-metoxifenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 112). Condiciones de CLEM 10: tR = 1,02 min, [M+H]⁺ = 425,08,

20 **Ejemplo 9:**

5-(3-fluorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida:

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(3-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 112). Condiciones de CLEM 10: tR = 1,04 min, [M+H]⁺ =

413,07,

25 **Ejemplo 10:**

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida:

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(m-tolil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 114). Condiciones de CLEM 10: tR = 1,00 min, [M+H]⁺ = 395,12.

Ejemplo 11:

30 **N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-carboxamida:**

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 2-metil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 113). Condiciones de CLEM 10: tR = 1,22 min, [M+H]⁺ = 479,05,

Ejemplo 12:

35 **2-ciclopropil-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida:**

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 2-ciclopropil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxílico (preparado como para el ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico en el documento WO 2009/077990, página 114, pero iniciando a partir de 3-oxo-3-(m-tolil)propanoato de etilo). Condiciones de CLEM 10: tR = 1,25 min, [M+H]⁺ = 435,09,

Ejemplo 13:

40 **N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida:**

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 5-feniloxazol-4-carboxílico comercialmente disponible (50 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (1,3 ml) a t.a. con DMAP (8 mg, 0,07 mmol), HOBt (43 mg, 0,32 mmol), EDC (127 mg, 0,67

mmol) y DIPEA (0,18 ml, 1,06 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 45 min a t.a. Entonces se agregó una solución de 2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (55 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (1,3 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (5 ml), se separaron las capas y se lavó la fase org. con agua (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (4:6 hept-EA) dio el compuesto de título como un sólido de color blanco: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,13. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,81 min, [M+H]⁺ = 381,14,

Ejemplo 14:

N-(2-((4-(etoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, p. 112) (42 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a t.a. con DMAP (5,8 mg, 0,05 mmol), HOBt (31 mg, 0,23 mmol), EDC (91 mg, 0,48 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,76 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 45 min a t.a. Entonces se agregó una solución de 2-((4-(etoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (43 mg, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂ (0,9 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó la fase org. con agua (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (3:7 hept-EA) dio el compuesto de

título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,34. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,91 min, [M+H]⁺ = 423,14,

Ejemplo 15:

N-(2-((4-(etoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida:

En un matraz de fondo redondo secado por llama equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido 5-feniloxazol-4-carboxílico comercialmente disponible (36 mg, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a t.a. con DMAP (5,8 mg, 0,05 mmol), HOBt (31 mg, 0,23 mmol), EDC (91 mg, 0,48 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,76 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 45 min a t.a. Entonces se agregó una solución de 2-((4-(etoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (43 mg, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂ (0,9 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó la fase org. con agua (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante FC (3:7 hept-EA) dio el compuesto de título como un aceite de color amarillo: TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,34. Condiciones de CLEM 07: tR = 0,84 min, [M+H]⁺ = 395,08,

II. Ensayos Biológicos

Ensayos in vitro

La actividad agonística del receptor ALX de los compuestos de fórmula (I) es determinada de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

Procedimiento experimental:

Medidas de calcio intracelular:

Las células que expresan el receptor ALX humano recombinante y la proteína G Gα16 (HEK293-hALXR-Gα16) se desarrollaron al 80 % de confluencia en Medio de Crecimiento (GM, por sus siglas en inglés). Las células se separaron de los platos de cultivo con un amortiguador de disociación de células (Invitrogen, 13151-014), y se recolectaron mediante centrifugación a 1,000 RPM a t.a. durante 5 minutos en el Amortiguador de Ensayo (partes iguales de BSS de Hank (Gibco, 14065-049) y DMEM sin Rojo de Fenol (Gibco, 11880-028)). Después de 60 minutos de incubación a 37 °C bajo 5 % de CO₂ en AB complementado con 1 μM de Fluo-4 (AM) (Invitrogen, F14202) y 20 mM de HEPES (Gibco, 15630-056), se lavaron las células y se resuspendieron en AB. Entonces se sembraron sobre placas de ensayo FLIPR de 384 pocillos (Greiner, 781091) a 50,000 células en 70 μl por pocillo y se sedimentaron mediante centrifugación a 1,000 rpm durante 1 min. Las soluciones madre de los compuestos de prueba se hicieron en una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyeron en serie en AB a las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta de dosis de activación. WKYMVm (Péptidos de Phoenix) se usaron como un agonista de referencia. Un instrumento FLIPR Tetra (Dispositivos Moleculares) se operó de acuerdo con las instrucciones estándar del fabricante, agregando 4 μl del compuesto de prueba disuelto a 10 mM en DMSO y se diluyó antes del experimento en amortiguador de ensayo para obtener la concentración final deseada. Los cambios en fluorescencia se supervisaron antes y después de la adición de los compuestos de prueba en lex=488 nm y lem=540 nm. Los valores máximos de emisión sobre el nivel base después de la adición de los compuestos se exportaron después de la sustracción de la línea base. Los valores se normalizaron al control de alto nivel (compuesto de WKYMVm, 10 nM de concentración final)

después de la sustracción del valor basal (adición de AB).

Las actividades agonísticas con respecto al receptor ALX (valores **CE₅₀**) de los compuestos ejemplificados se exhiben en la Tabla 1,

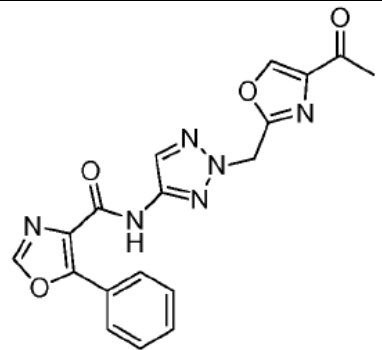
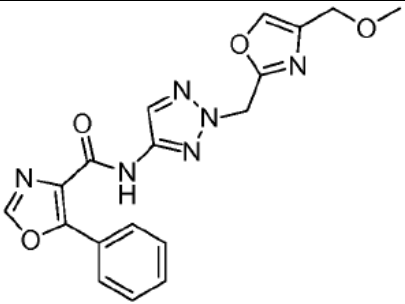
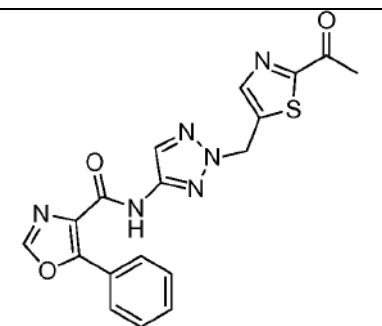
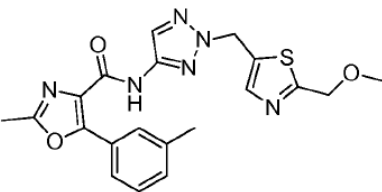
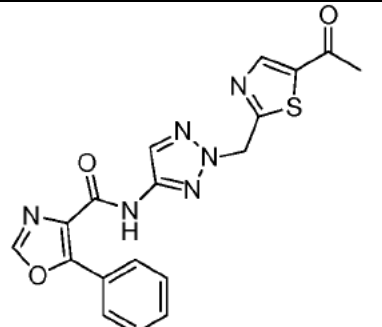
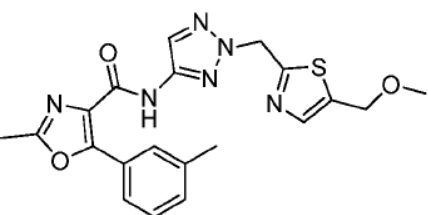
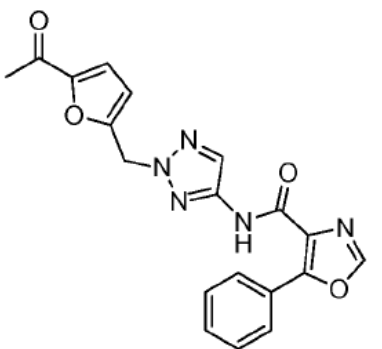
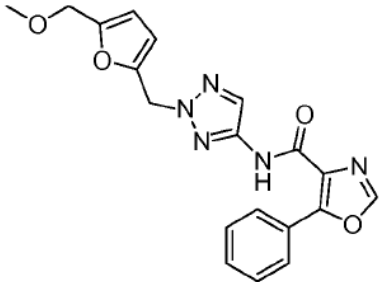
Tabla 1

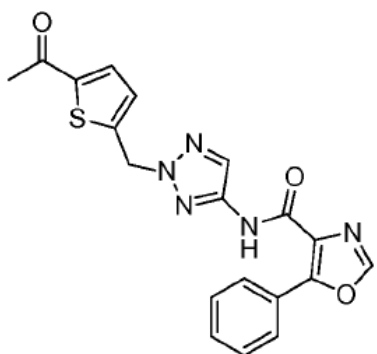
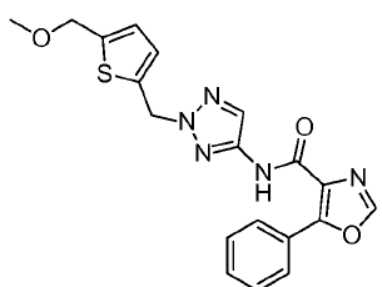
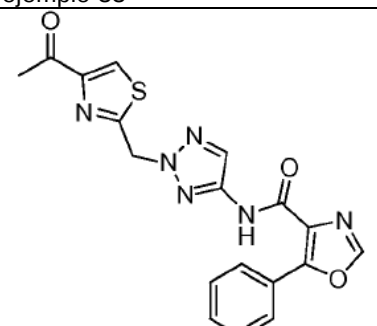
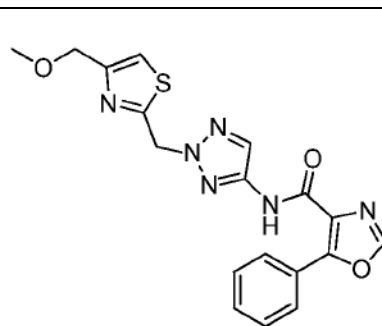
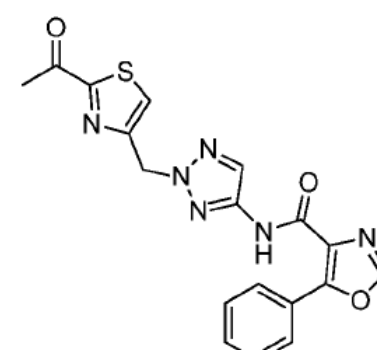
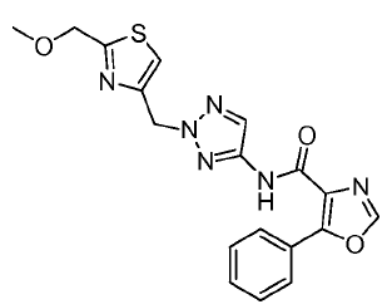
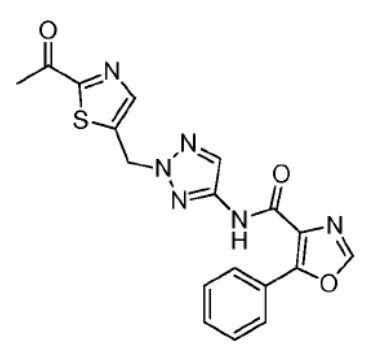
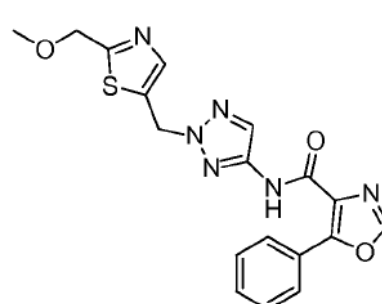
Compuesto	CE ₅₀ [nM]
Ejemplo 1: N-(2-((4-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida	6,6
Ejemplo 2: N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida	1,7
Ejemplo 3: N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-feniloxazol-4-carboxamida	4,3
Ejemplo 4: 5-(3-clorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida	2,1
Ejemplo 5: N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxamida	5,6
Ejemplo 6: 5-(3-clorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)oxazol-4-carboxamida	4,0
Ejemplo 7: N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metoxifenil)oxazol-4-carboxamida	17,5
Ejemplo 8: N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metoxifenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida	8,8
Ejemplo 9: 5-(3-fluorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida	3,7
Ejemplo 10: N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida	4,6
Ejemplo 11: N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-carboxamida	7,4
Ejemplo 12: 2-ciclopropil-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida	11,6
Ejemplo 13: N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida	5,0
Ejemplo 14: N-(2-((4-(etoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida	6,7
Ejemplo 15: N-(2-((4-(etoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida	8,6

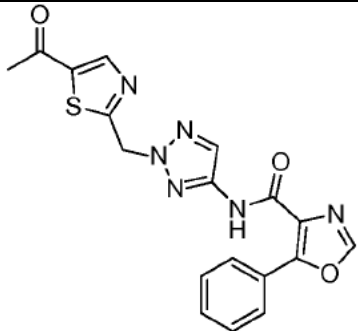
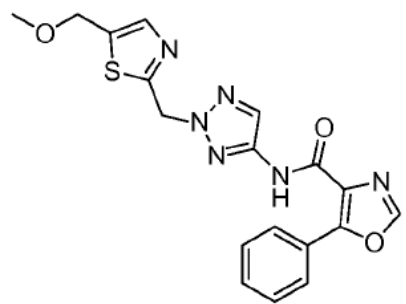
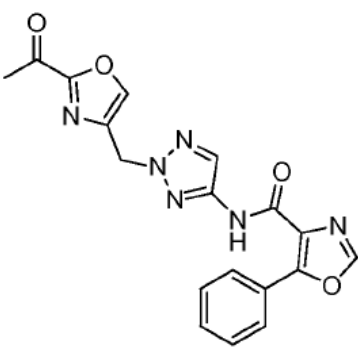
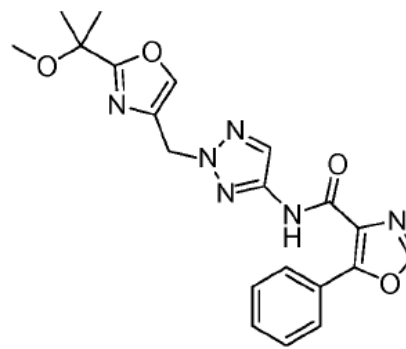
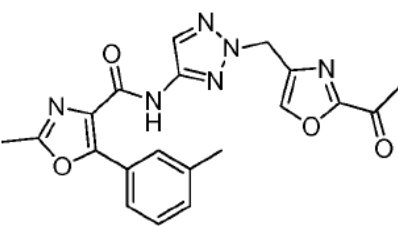
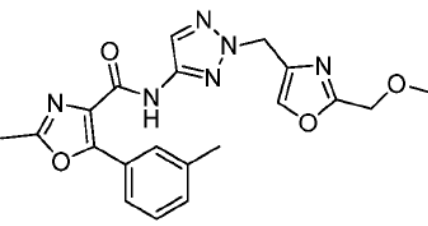
5 Resultados de la prueba comparativa

En contraste con los compuestos descritos en el documento WO 2009/077990 la clase del grupo heteroarilo unido a la porción alcoxi-alquiléter tiene una influencia asombrosamente alta en la actividad agonística de los presentes compuestos. Las altas actividades agonísticas se obtienen solamente para los grupos heteroarilo que tienen un átomo de nitrógeno entre los dos átomos de carbono sustituidos y especialmente para los grupos oxazol-2,4-diilo que son sustituidos por la porción alcoxi-alquilo en la posición 4. Los resultados presentados en la Tabla 2 son obtenidos mediante las medidas de calcio intracelular como se describe anteriormente.

Tabla 2: compuestos de referencia

Compuesto que cae dentro de la fórmula 1 del documento WO 2009/077990	CE ₅₀ [nM]	Compuesto de referencia	CE ₅₀ [nM]
 ejemplo 91	0,7	 ejemplo 13	5,0
 ejemplo 67	73	 (compuesto de referencia 1)	4810
Compuesto que cae dentro de la fórmula 1 del documento WO 2009/077990	CE ₅₀ [nM]	Compuesto de referencia	CE ₅₀ [nM]
 ejemplo 73	88	 (compuesto de referencia 2)	2540
 ejemplo 1	1,8	 (compuesto de referencia 3)	498

 ejemplo 33	2,8	 (compuesto de referencia 4)	2300
 ejemplo 39	8,1	 (compuesto de referencia 5)	48
 ejemplo 45	93	 (compuesto de referencia 6)	146
 ejemplo 67	73	 (compuesto de referencia 7)	8130

 ejemplo 73	88	 (compuesto de referencia 8)	5950
	1,5	 (compuesto de referencia 9)	685
	0,9	 (compuesto de referencia 10)	8130

Ensayo para la unión covalente entre metabolitos y proteínas reactivas usando microsomas de hígado humano

- 5 El objetivo del ensayo de unión covalente descrito es determinar la cantidad de unión covalente entre metabolitos y proteínas reactivas de los microsomas de hígado humano (HLM, por sus siglas en inglés) por hora seguido de la incubación en presencia de un sistema regenerador de NADPH. La velocidad de unión covalente medida se expresa en pmol de equivalente de fármaco unido/mg proteína/h. Está es una ventaja bien conocida si los compuestos tienen una tendencia baja a covalentemente unir a las proteínas.

Incubación

- 10 Se incubaron los compuestos radiomarcados (^3H o ^{14}C) en una concentración de 10 μM en una sola placa de 96 pocillos con 1,0 mg/ml de microsomas de hígado humano en amortiguador de fosfato 0,1 M (pH 7,4). Con este fin, se agregó un volumen de 2,5 μl de solución madre 1 mM preparada en el solvente respectivo (etanol) a un volumen final de 250 μl . Se realizaron las incubaciones en ausencia o presencia del sistema regenerador de NADPH con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (20 UI/ml de deshidrogenasa, 25 μl con 11 mm de sal sódica NADP, 100 mm de sal disódica de glucosa-6-fosfato, 100 mm de MgCl_2 en amortiguador Tris 0,1 M, pH 7,4) y adicionalmente en
- 15 ausencia o presencia de 5 mM de GSH para recolectar los intermedios reactivos. Un valor en blanco inicial sin NADPH sin incubación también se determinó para determinar la unión rápida no específica. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de 25 μl de un sistema regenerador de NADPH y terminaron después de una hora agregando 200 μl de la mezcla de incubación en una placa de filtro de PTFE hidrofóbica solvinert 96 muy profunda de multipantalla (Millipore, Zug, Suiza) que contiene 260 μl de acetonitrilo helado. Se completó la precipitación de proteínas microsomaes sacudiendo la placa a 600 rpm a una temperatura de 15 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min. Finalmente, se
- 20 almacenó la incubación precipitada a 4 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min el refrigerador.

Se separaron las proteínas y los líquidos filtrados mediante centrifugación a 1800 g durante 20 min a 10 $^{\circ}\text{C}$. Se lavó

la pelotilla de proteína para eliminar la unión no específica con 800 µl de metanol/0,1 % de ácido sulfúrico (v/v) mediante centrifugación a 1500 g, 10 °C y 2 min. Se repitió la etapa de lavado seis veces. Se redisolvió la pelotilla de proteína lavada mediante la adición de 500 µl de NaOH al 1 % acuoso (p/v)/SDS al 0,1 % (p/v). Se sacudió la placa de filtro a 400 rpm durante 45 min a 60 °C y se centrifugó a 2000 g durante 20 min a 35 °C. Esta etapa se repitió una vez y se combinaron las soluciones de proteína.

Para la determinación de la radiactividad total, una alícuota 400 µl de solución de proteína se mezcló con 4 ml de coctel de líquido de centelleo (Irga Safe plus, Perkin Elmer, Zürich, Suiza) y se analizó usando un analizador de centelleo líquido Tricarb 2300 TR (Perkin Elmer) con corrección de luminiscencia y corrección de enfriado rápido en línea por medio de un estándar externo (133Ba). Para la determinación del contenido proteínico total, una alícuota de 20 µl de solución de proteína se analizó usando el kit de ensayo de proteína de BCA (Perbio Science Switzerland SA, Lausanne, Suiza). Se calculó la cantidad de unión covalente a las proteínas microsomales como sigue: Dividiendo la cantidad determinada de equivalente de fármaco unida con NADPH (antecedente restado por la cantidad de fármaco unido equivalente sin NADPH) por la cantidad calculada de proteína de la pelotilla de proteína lavada redisueta en cada pocillo da la cantidad de equivalente de fármaco unido en proteína de pmol/mg por hora.

Ensayo de estabilidad en plasma

El plasma de rata o humano ajustado a pH 7,4 con ácido láctico o hidróxido de amonio, se equilibró a 37 °C bajo sacudido orbital en una incubadora que contiene 5 % de CO₂. La reacción se inició mediante la adición de 1 µM de los compuestos (1 µl de solución madre 1 mM en DMSO en 999 µl de plasma). A 0,01 h, 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h y 24 h, se transfirieron las alícuotas (30 µl) en una placa de 96 pocillos que contiene 90 µl de MeOH colocado en el hielo para detener la reacción. Después de someter a vértice durante 20 min a 1400 rpm en un termomezclador de Eppendorf, las placas se centrifugaron a 3220 g durante 20 min a 4 °C y se analizaron los sobrenadantes con LC-MSMS. Se prepararon las muestras de calibración en plasma que contienen 0,1 % de diclorvos y se analizaron en paralelo a las muestras de incubación para permitir la cuantificación. Entonces se calcularon las vidas promedio en horas. Además la concentración restante del compuesto respectivo después del tiempo T_{último} con relación a la concentración se ha determinado al inicio (Tabla 3).

Tabla 3: Estabilidad en plasma

compuesto	número de repeticiones	especies	T _{1/2} [h]	T _{último} [h]	Concentración restante a T _{último} [%]
Ejemplo 2	3	humano	>24	25	101
Ejemplo2	3	rata	>24	24	88
Compuesto de referencia 11	3	humano	2,4	6	18
Compuesto de referencia 11	3	rata	4,7	6	42

Los datos demuestran que el ejemplo 2 es notablemente más estable en plasma que el compuesto de referencia 11,

Ensayo de estabilidad en plasma con los compuestos tritiados

Se equilibró el plasma de rata o de humano ajustado a pH 7,4 con ácido láctico a 37 °C bajo sacudido orbital. Se inició la reacción mediante la adición de 10 µM del compuesto tritiado (7,5 µl de 1 mM de solución madre en DMSO en 742,5 µl de plasma). Al inicio y después de 4 h, 6 h y 24 h, se transfirieron las alícuotas (100 µl) en un tubo que contiene 400 µl de MeOH colocado en el hielo para detener la reacción. Después de someterse a vértice durante 20 min a 1400 rpm en un termomezclador de Eppendorf, se centrifugaron las placas en 3220 g durante 20 min a 4 °C y se analizó una alícuota de sobrenadantes con cromatografía líquida combinada a un radiodetector H3. Se extrajo además la pelotilla restante con AcCN en tres ciclos adicionales de resuspensión, mezclando 20 min a 2000 rpm en un termomezclador eppendorf y una centrifugación (3220 g durante 20 min a 4 °C). Se midió la radiactividad total en los sobrenadantes recolectados. Entonces se solubilizó la pelotilla final en NaOH 1N y se midió la radiactividad total (Tabla 4).

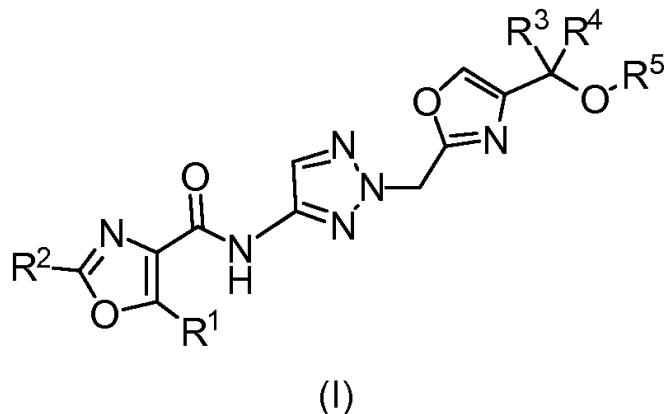
Tabla 4: estabilidad del compuesto de referencia 11 en plasma

Tiempo de incubación nominal [h]	0,01	4,0	6,4	24,4
	radioactividad total [dpm]			
sobrenadante en plasma de rata	173116	94798	45228	4816
gránulo en plasma de rata	419	124853	153683	180032
sobrenadante en plasma de humano	158854	38918	15532	3134
gránulo en plasma de humano	918	170136	185420	227567

Después de análisis de HPLC, solamente se detectó el compuesto de referencia 11 en los diferentes puntos de tiempo en los sobrenadantes del primer ciclo de extracción. El compuesto de referencia 11 desapareció del sobrenadante mientras la radiactividad aparecía en las pelotillas recolectadas, que sugiere una asociación fuerte del material relacionado al fármaco con las proteínas de plasma.

REIVINDICACIONES

1, Un compuesto de fórmula (I),



5 en la que

R¹ representa fenilo el cual está no sustituido o mono-sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₂) o fluoroalcoxi (C₁-C₂); ;

R² representa hidrógeno, metilo o ciclopropilo;

R³ y **R⁴** son idénticos y representan hidrógeno o metilo; y

10 **R⁵** representa alquilo (C₁-C₂);

y una sal de tal compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ representa fenilo el cual está no sustituido o mono-sustituido con flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

15 **R²** representa hidrógeno o metilo;

R³ y **R⁴** son idénticos y representan hidrógeno o metilo; y

R⁵ representa metilo;

y una sal de tal compuesto.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

20 **R¹** representa fenilo el cual está no sustituido o mono-sustituido con flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

o una sal de tal compuesto.

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

en caso de que **R¹** represente un grupo fenilo mono-sustituido, dicho grupo fenilo está sustituido en la posición meta;

25 o una sal de tal compuesto.

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

R² representa hidrógeno o metilo;

o una sal de tal compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

30 **R²** representa metilo;

o una sal de tal compuesto.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 y R^4 ambos representan hidrógeno;

o una sal de tal compuesto.

5 8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 y R^4 ambos representan metilo;

o una sal de tal compuesto.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 representa metilo;

10 o una sal de tal compuesto.

10, Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

N-(2-((4-(2-metoxipropan-2-il)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-feniloxazol-4-carboxamida;

15 5-(3-clorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxamida;

5-(3-clorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)oxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metoxifenil)oxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metoxifenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

20 5-(3-fluorofenil)-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)oxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida;

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-carboxamida;

2-ciclopropil-N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida; y

N-(2-((4-(metoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida;

25 o una sal de tal compuesto.

11, Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

N-(2-((4-(etoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamida; y

N-(2-((4-(etoximetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxamida;

o una sal de tal compuesto.

30 12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

13. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.

35 14. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, estados alérgicos, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloide; y para la modulación de respuestas inmunológicas.

40

- 5 15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, estados alérgicos, infecciones retroviral mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloide; y para la modulación de respuestas inmunológicas.