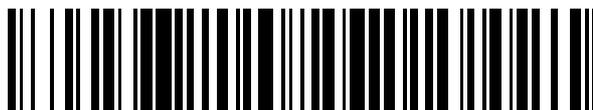


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 139**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2010 PCT/IB2010/052509**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2010 WO10143116**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2010 E 10725500 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2440555**

54 Título: **Derivados fluorados de aminotriazol**

30 Prioridad:
09.06.2009 WO PCT/IB2009/052445

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2016

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 2 587 139 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 fluorados de aminotriazol

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

ALXR (nombre del Receptor de Lipoxina A4, FPRL1, FPR2; desvelado en el documento WO2003/082314 como la secuencia nucleotídica SEQ ID NO: 1 y la secuencia aminoacídica SEQ ID NO: 2) es un miembro de la familia de receptores acoplados a la proteína G. Se descubrió que ALXR mediaba la movilización del calcio en respuesta a una alta concentración del péptido formil-metionina-leucil-fenilalanina. Además, se descubrió que un metabolito lipídico, lipoxina A4 (LXA4) y sus análogos, se unían a ALXR con alta afinidad y aumentaban la producción de ácido araquidónico y la activación de proteína G en células transfectadas con ALXR (Chiang y col., *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58, 463-487). Los efectos de LXA4 se han evaluado en diversos modelos animales de enfermedades; y se demostró que LXA4 tenía potentes actividades antiinflamatorias y pro-resolución. Los modelos de enfermedades donde LXA4, o derivados o análogos estables, demostraron actividades *in vivo* son por ejemplo inflamación dérmica, bolsa de aire dorsal, lesión por isquemia/reperfusión, peritonitis, colitis, nefritis mesangioproliferativa, pleuritis, asma, fibrosis quística, sepsis, lesión corneal, angiogénesis, periodontitis, hiperalgesia inducida por carragenina y enfermedad de injerto frente a hospedador (GvHD) (Schwab y Serhan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2006, 414-420). ALXR se identificó también como un receptor funcional de un número variado de péptidos, incluyendo un fragmento de la proteína priónica, un péptido derivado de gp120 de la cepa (VIH)-1_{LAI} del Virus de Inmunodeficiencia Humana y beta-amiloide 1-42 (Ab42) (para una reseña, Le y col., *Protein Pept Lett.*, 2007, 14, 846-853) y se ha sugerido que participa en la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer (EA) de varias formas decisivas (Yazawa y col., *FASEB J.*, 2001, 15, 2454-2462). La activación de ALXR en macrófagos y células microgliales inicia una cascada de señalización mediada por proteína G que aumenta la migración direccional de las células, la fagocitosis y la liberación del mediador. Estos acontecimientos pueden explicar el reclutamiento de células mononucleares a las inmediaciones de placas seniles en las áreas enfermas del cerebro con EA donde Ab42 se produce en exceso y se acumula. Aunque puede considerarse que la acumulación de leucocitos en los sitios de lesión tisular es una respuesta innata del hospedador dirigida a la depuración de agentes nocivos, los fagocitos mononucleares activados liberan también diversas sustancias tales como aniones superóxido que pueden ser tóxicos para las neuronas. De esta manera, ALXR puede mediar respuestas pro-inflamatorias producidas por Ab42 en el cerebro con ED y exacerbar el avance de la enfermedad. Se informó también que humanina (HN), un péptido con capacidad neuroprotectora, comparte el ALXR humano con Ab42 en fagocitos mononucleares y líneas celulares neuronales y se ha sugerido que puede atribuirse la actividad neuroprotectora de HN a su ocupación competitiva de ALXR (Ying y col., *J. Immunol.*, 2004, 172, 7078-7085).

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

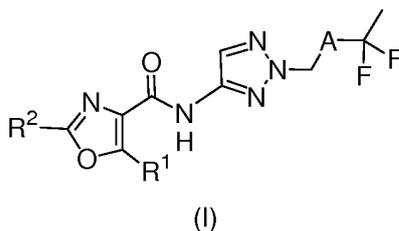
La presente invención proporciona derivados fluorados de aminotriazol, los cuales son agonistas no peptídicos del receptor ALX humano. Los compuestos son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades que responden a la modulación del receptor ALX, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuro-inflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloides (especialmente la enfermedad de Alzheimer); además, son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y para la modulación de respuestas inmunes (especialmente aquellas producidas por vacunación).

Comparados con los derivados de aminotriazol desvelados en el documento WO 2009/077990, los que son también agonistas del receptor ALX, los compuestos de la presente solicitud demostraron un perfil mejorado significativamente cuando se probaron en un ensayo de unión covalente, que se espera que se correlacione con un perfil de seguridad mejorado (Evans y col. *Chem. Res. Toxicol.*, 2004, 17, 3-16).

Diferentes agonistas del receptor ALX que son derivados de pirazol-3-ona se describen por Bürli y col., *Biorrg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 3713-3718.

En lo sucesivo en el presente documento se presentan diversas realizaciones de la presente invención:

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



en la que

A representa un grupo heteroarilo, en el que los dos puntos de unión de dicho grupo heteroarilo están en una disposición 1,3;

5 **R¹** representa fenilo que está no sustituido, mono- o di-sustituido (notablemente no sustituido o mono-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino; y

R² representa hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo (notablemente hidrógeno o metilo);

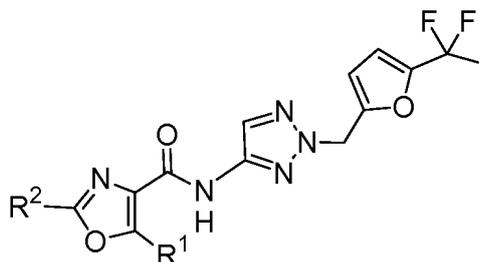
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

10 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la presente invención y se tiene la intención que se apliquen uniformemente a través de toda la memoria descriptiva y de las reivindicaciones a menos que una definición presentada expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia o más estrecha.

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

20 El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 (preferentemente 1 o 2) heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo y triazolilo. Los ejemplos preferidos son furanilo (notablemente furan-2,5-diilo), oxazolilo (notablemente oxazol-2,4-diilo) y tiazolilo (notablemente tiazol-2,4-diilo). Los ejemplos más preferidos son furan-2,5-diilo, oxazol-2,4-diilo estando 1,1-difluoroetilo unido a la posición 4 y tiazol-2,4-diilo estando 1,1-difluoroetilo unido en la posición 4 (y especialmente oxazol-2,4-diilo estando 1,1-difluoroetilo unido a la posición 4). Un ejemplo adicional más preferido es oxazol-2,4-diilo estando 1,1-difluoroetilo unido a la posición 2.

25 El término "disposición 1,3" como se usa en la memoria descriptiva de "A" significa que los dos átomos del grupo heteroarilo que están unidos al resto triazol-metilo y al resto 1,1-difluoroetilo están separados el uno del otro por un átomo; por ejemplo, si "A" representa furan-2,5-diilo la disposición de los sustituyentes es como se muestra en la figura a continuación



30 2) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con la realización 1), en la que

A representa un grupo seleccionado de furanilo (notablemente furan-2,5-diilo), oxazolilo (notablemente oxazol-2,4-diilo) y tiazolilo (notablemente tiazol-2,4-diilo), en el que los dos puntos de unión de dicho grupo están en una disposición 1,3;

35 **R¹** representa fenilo que está no sustituido, mono- o di-sustituido (notablemente no sustituido o mono-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino; y

R² representa hidrógeno, metilo o etilo (notablemente hidrógeno o metilo); y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

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

- A** representa furan-2,5-diilo (estando 1,1-difluoroetilo unido preferentemente a la posición 5), oxazol-2,4-diilo (estando 1,1-difluoroetilo unido preferentemente a la posición 4) o tiazol-2,4-diilo (estando 1,1-difluoroetilo unido preferentemente a la posición 4);
- R¹** representa fenilo que está no sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino; y
- R²** representa hidrógeno o metilo;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 4) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en la que
- A** representa un grupo seleccionado de furanilo (notablemente furan-2,5-diilo), oxazolilo (notablemente oxazol-2,4-diilo) y tiazolilo (notablemente tiazol-2,4-diilo), en el que los dos puntos de unión de dicho grupo están en una disposición 1,3;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 5) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que
- A** representa furan-2,5-diilo (estando 1,1-difluoroetilo unido preferentemente a la posición 5), oxazol-2,4-diilo (estando 1,1-difluoroetilo unido preferentemente a la posición 4) o tiazol-2,4-diilo (estando 1,1-difluoroetilo unido preferentemente a la posición 4);
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 6) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que
- A** representa un grupo furanilo (notablemente furan-2,5-diilo), en el que los dos puntos de unión de dicho grupo están en una disposición 1,3; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 7) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que
- A** representa furan-2,5-diilo;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 8) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que
- A** representa un grupo oxazolilo (notablemente oxazol-2,4-diilo), en el que los dos puntos de unión de dicho grupo están en una disposición 1,3;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 9) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que
- A** representa oxazol-2,4-diilo (estando 1,1-difluoroetilo unido preferentemente a la posición 4);
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 10) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que
- A** representa un grupo tiazolilo (notablemente tiazol-2,4-diilo), en el que los dos puntos de unión de dicho grupo están en una disposición 1,3;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 11) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que
- A** representa tiazol-2,4-diilo (estando 1,1-difluoroetilo unido preferentemente a la posición 4);
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 12) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que
- R¹** representa fenilo que está no sustituido, mono- o di-sustituido (notablemente no sustituido o mono-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 13) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que
- R¹** representa fenilo no sustituido;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 14) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que **R¹** representa fenilo que está mono- o di-sustituido (notablemente mono-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 15) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que **R¹** representa fenilo, que está mono-sustituido con flúor, cloro, metilo o trifluorometilo (y notablemente fenilo, que está mono-sustituido en la posición 3 con flúor, cloro, metilo o trifluorometilo); y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 16) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que **R¹** representa fenilo, que está mono-sustituido con flúor o cloro (y notablemente 3-fluoro-fenilo o 3-cloro-fenilo); y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 17) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que **R¹** representa fenilo, que está mono-sustituido con metilo (y notablemente 3-metil-fenilo); y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 18) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que **R¹** representa fenilo, que está mono-sustituido con metoxi (y notablemente 3-metoxi-fenilo); y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 19) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que **R¹** representa fenilo, que está mono-sustituido con trifluorometilo (y notablemente 3-trifluorometil-fenilo); y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 20) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que **R¹** representa fenilo, que está mono-sustituido con trifluorometoxi (y notablemente 3-trifluorometoxi-fenilo); y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 21) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que **R¹** representa fenilo, que está mono-sustituido con dimetilamino (y notablemente 3-dimetilamino-fenil); y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 22) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 21), en la que **R²** representa hidrógeno, metilo o etilo; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 23) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en la que **R²** representa hidrógeno o metilo; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 24) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en la que **R²** representa hidrógeno; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 25) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en la que **R²** representa metilo o etilo (notablemente metilo); y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 26) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con la realización 1), en la que **A** representa oxazol-2,4-diilo (estando 1,1-difluoroetil unido preferentemente a la posición 4); **R¹** representa fenilo que está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo y dimetilamino; y

R² representa hidrógeno o metilo;

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

27) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 8) o 12) a 26), en la que

5 **A** representa oxazol-2,4-diilo estando 1,1-difluoroetilo unido a la posición 2;

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

28) Una realización adicional de la presente invención se refiere a derivados fluorados de aminotriazol de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 12), 14) o 22) a 27), en la que

10 **R¹** representa 3-dimetilamino-4-fluoro-fenilo; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

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

- 15 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-
 20 carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-
 carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-
 25 carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-metil-
 30 oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-
 oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-
 carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-
 35 carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-
 carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-
 40 carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-
 carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-Metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-
 4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-metil-
 50 oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-
 oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-
 55 carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico; y
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;

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

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

N-(2-((2-(1,1-difluoroetil)oxazol-4-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(*m*-tolil)oxazol-4-carboxamida;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico; y
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
 o las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

31) Un compuesto más preferido de fórmula (I) como se define en la realización 1) es:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;

o una sal (en particular una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, especialmente compuestos de fórmula (I) marcados con ²H (deuterio), compuestos que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto porque uno o más átomos se han reemplazado cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente a la masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales marcados isotópicamente, especialmente marcados con ²H (deuterio) y las sales de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención. La sustitución del hidrógeno con el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede dar lugar a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado, por ejemplo, una mayor vida media *in-vivo* o una reducción de los requerimientos de dosificación, o puede dar lugar a una reducción de la inhibición de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente, o están marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de fórmula (I) no están marcados en absoluto isotópicamente. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse en analogía a los procedimientos descritos más adelante, pero usando la variación isotópica apropiada de los reactivos o los materiales de partida adecuados.

La frase "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases no-tóxicas, inorgánicas u orgánicas, por ejemplo la bibliografía "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Donde se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se entiende que significa también un solo compuesto, sal, o similares.

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

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

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

- 1) Lesión pulmonar aguda (LPA); síndrome de distrés respiratorio agudo/del adulto (SDRA); enfermedad pulmonar, de las vías respiratorias o de los pulmones obstructiva crónica (EPOC, OCRV), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada a los mismos; enfisema; así como también exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia farmacológica, en particular otra terapia con inhalación de fármacos. Especialmente, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y las afecciones alérgicas incluyen EPOC y OCRV.
- 2) Enfermedades inflamatorias adicionales, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas incluyen bronquitis de cualquier tipo o génesis.
- 3) Enfermedades inflamatorias adicionales, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones

alérgicas incluyen bronquiectasias y neumoconiosis de cualquier tipo o génesis.

4) Enfermedades inflamatorias adicionales, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquial, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana.

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

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

5b) Las enfermedades inflamatorias adicionales incluyen enfermedades de la piel tales como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, escleroderma, angeítis por hipersensibilidad, urticaria, lupus eritematoso y epidermólisis.

5c) Las enfermedades inflamatorias adicionales se refieren también a enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio. Las enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio incluyen, pero no se limitan a enfermedades y afecciones que afectan al ojo tales como uveítis (anterior, intermedia y posterior), síndrome de uveítis de Behçet, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, síndrome de querato-conjuntivitis seca de Sjögren y conjuntivitis primaveral (y especialmente conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral); enfermedades que afectan la nariz, incluyendo rinitis y rinitis alérgica (y especialmente rinitis alérgica); y enfermedades inflamatorias en las que están implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune, tales como lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, síndrome de Sjögren, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, enfermedad intestinal autoinmune inflamatoria (por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, neumonitis crónica por hipersensibilidad, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis (y especialmente lupus eritematoso sistémico, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia grave, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmune (por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, neumonitis crónica por hipersensibilidad, cirrosis primaria biliar, queratoconjuntivitis biliar y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis).

5d) Las enfermedades inflamatorias adicionales en las cuales están implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune incluyen artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto y diabetes tipo I o II.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuadas para la prevención o el tratamiento del rechazo al trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de los receptores de corazón, pulmón, combinación de corazón-pulmón, hígado, riñón, trasplantes de páncreas, piel o córnea y la prevención de la enfermedad de injerto frente a hospedador, tal como ocurre a veces después del trasplante de médula ósea, particularmente en el tratamiento de rechazo agudo o crónico de aloinjerto y xenoinjerto o en el trasplante de células productoras de insulina, por ejemplo células de islotes pancreáticos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuadas para la prevención o el tratamiento de infecciones retrovirales mediadas por VIH.

Las infecciones retrovirales mediadas por VIH incluyen, pero no se limitan a uno, a varios o a todos los grupos de enfermedades y trastornos causados por las cepas VIH-1 y VIH-2 tales como GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104 y HCM309.

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

Trastornos cardiovasculares se refiere a uno o más estados patológicos del árbol cardiovascular (incluyendo el corazón) y a enfermedades de órganos dependientes. Los estados patológicos del árbol cardiovascular y enfermedades de órganos dependientes incluyen, pero no se limitan a, trastornos del músculo cardíaco (cardiomiopatía o miocarditis) tales como cardiomiopatía idiopática, cardiomiopatía metabólica que incluye cardiomiopatía diabética, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía inducida por fármacos, cardiomiopatía isquémica y cardiomiopatía hipertensiva; trastornos ateromatosos de los vasos sanguíneos mayores (enfermedad macrovascular) tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las

arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias popliteales; trastornos tóxicos, inducidos por fármacos y metabólicos (incluyendo hipertensivos y/o diabéticos) de vasos sanguíneos menores (enfermedad microvascular) tales como las arteriolas retinianas, las arteriolas glomerulares, los *vasa nervorum*, las arteriolas cardíacas y lechos capilares asociados del ojo, el riñón, el corazón y los sistemas nerviosos central y periférico; y, ruptura de la placa de lesiones ateromatosas de los vasos sanguíneos principales tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias popliteales.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de la neuroinflamación. Neuroinflamación se refiere a una producción de moléculas señalizadoras de células, activación de glías o rutas y respuestas de activación glial, citoquinas o quimiocinas proinflamatorias, activación de astrocitos o activación de rutas y respuestas de activación de astrocitos, activación de microglía o rutas y respuestas de activación microglial, respuestas relacionadas con estrés oxidativo tales como producción de óxido nítrico sintetasa y acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, pérdida de sinaptofisina y Proteína de la Densidad Postsináptica 95 (PSD-95), componentes de la cascada del complemento, pérdida o reducción de la función sináptica, actividad de proteína quinasa (por ejemplo, actividad de proteína quinasa asociada a la muerte), déficits conductuales, daño celular (por ejemplo, daño de células neuronales), muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales) y/o depósitos de β amiloide de placas amiloides.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las 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, ictus, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple recidivante remitente, esclerosis múltiple progresiva, neuromielitis óptica, síndrome aislado clínicamente, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, traumatismo de la médula espinal, lesión cerebral traumática, neuralgia del trigémino, polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia glossofaríngea, parálisis de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular bulbar heredada progresiva, síndromes de disco vertebral herniado, roto o prolapsado, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndromes de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y corea de Huntington (y especialmente epilepsia, ictus, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple recidivante remitente, esclerosis múltiple progresiva, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, traumatismo de la médula espinal, lesión cerebral traumática, neuralgia del trigémino, neuralgia glossofaríngea, parálisis de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular bulbar progresiva heredada, síndromes de disco vertebral herniado, roto o prolapsado, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndromes de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y corea de Huntington).

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del dolor. El término dolor incluye, pero no se limita a dolor neuropático, dolor ejemplificado por afecciones tales como neuropatía diabética, neuralgia post herpética, neuralgia del trigémino, polineuropatía diabética dolorosa, dolor posterior a un ictus, dolor posterior a una amputación, dolor mielopático o radiculopático, dolor facial atípico y síndromes semejantes a causalgia.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por priones. Las enfermedades mediadas por priones, conocidas también como encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) incluyen, pero no se limitan a kuru, síndrome de Gertsman-Sträussler-Scheinker (GSS), Insomnio Familiar Fatal (IFF) y Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por amiloides. Los trastornos mediados por amiloides se definen como enfermedades y trastornos, que están causados por o asociados a proteínas amiloides o semejantes a amiloides. Las enfermedades y trastornos causados por, o asociados a proteínas amiloides o semejantes a amiloides incluyen, pero no se limitan a la enfermedad de Alzheimer (EA), incluyendo enfermedades o condiciones caracterizadas por una pérdida de capacidad cognitiva de la memoria tal como, por ejemplo, deterioro cognitivo leve (DCL); demencia con cuerpos de Lewi; síndrome de Down; hemorragia cerebral con amiloidosis. En otra realización, las enfermedades y trastornos causados por o asociados a proteínas amiloides o semejantes a amiloides incluyen parálisis supranuclear progresiva, amiloidosis de cadenas ligeras de amiloide, neuropatías amiloides familiares, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), miositis con cuerpos de inclusión (MCI), diabetes de aparición adulta y amiloidosis cardíaca senil (y especialmente parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Parkinson, demencia

relacionada con VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis con cuerpos de inclusión (MCI), diabetes de aparición adulta y amiloidosis cardíaca senil).

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

- 5 La modulación de respuestas inmunes incluye, pero no se limita a, procedimientos que se basan en administrar a un sujeto una composición de al menos un antígeno y al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunos casos, la composición que contiene antígeno se administra primero, seguido de la administración de una composición de al menos uno de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otros casos, la composición que contiene antígeno se administra al final. Las diferentes composiciones pueden administrarse simultáneamente, cerca en secuencia, o separadas en el tiempo. Aquellos procedimientos y composiciones se proporcionan para inmunización terapéutica y profiláctica (es decir, la provocación, la potenciación, la intensificación o la modulación deliberada de una respuesta inmune adaptativa y/o innata). Las ventajas particulares pueden incluir una o más de las siguientes:
- 10
- 15 1) Una respuesta inmune acelerada después de la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el antígeno, en comparación con la administración del antígeno solo;
- 2) Una mayor sensibilidad a pequeñas cantidades de antígeno (por ejemplo, toxina o patógeno) o antígenos que habitualmente no inducen respuestas inmunes fuertes; y
- 20 3) Terapias antitumorales más efectivas.

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

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

30 1) Enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas tales como lesión pulmonar aguda (LPA); síndrome de distrés respiratorio del adulto/aguda (SDRA); enfermedad pulmonar obstructiva crónica de las vías respiratorias o pulmones (EPOC o OCVR), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada a la misma; y asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquial, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana (y especialmente lesión pulmonar aguda (LPA); síndrome de dificultad respiratoria del adulto/aguda (SDRA); y asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquial, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana).

40 2) Enfermedades inflamatorias tales como trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos de las vías respiratorias relacionados con neutrófilos que incluyen hiperneutrofilia ya que afecta las vías respiratorias y/o los pulmones; periodontitis; glomerulonefritis; fibrosis quística; y enfermedades de la piel tales como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, escleroderma, angeítis por hipersensibilidad, urticaria, lupus eritematoso y epidermólisis;

45 3) Enfermedades que tienen un componente inflamatorio, tales como enfermedades y condiciones que afectan el ojo, tales como conjuntivitis, querato-conjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral; enfermedad inflamatoria en las que están implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune; y enfermedad intestinal autoinmune inflamatoria (por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn);

4) Infecciones retrovirales mediadas por VIH tales como las enfermedades y trastornos causados por las cepas VIH-1 y VIH-2, tales como GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104 y HCM309.

50 5) Neuroinflamación que se refiere a una producción de moléculas señalizadoras de células, activación de la glía o rutas y respuestas de activación glial, citoquinas o quimiocinas proinflamatorias, activación de astrocitos o activación de rutas y respuestas de activación de astrocitos, activación de la microglía o rutas y respuestas de activación microglial, respuestas relacionadas con estrés oxidativo tales como depósito de β amiloide de placas amiloides.

55

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

5 7) Enfermedades mediadas por priones, conocidas también como encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) tales como kuru, síndrome de Gertsmann-Sträussler-Scheinker (GSS), Insomnio Familiar Fatal (IFF) y Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

8) Trastornos mediados por amiloides.

9) Fibrosis quística, curación de heridas y enfermedades respiratorias causadas por organismos patógenos.

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

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

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

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

20 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera con la que estará familiarizado cualquier experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington, The Science y Practice of Pharmacy, 21a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula (I) descritos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas a una forma de administración galénica junto con materiales vehículos sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

La presente solicitud también ilustra a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionados en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) en el presente texto 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) se aplican por supuesto cambiando lo que se tenga que cambiar a las sales y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a 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 la presente invención.

40 A menos que se utilice en relación con temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor de") colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor de") colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, la frase "temperatura ambiente" (ta) como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse por los procedimientos dados más adelante, por los procedimientos dados en los Ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios.

50 Si no se indica de otra manera, los grupos genéricos A, R¹ y R² son como se definen para la fórmula (I). Otras abreviaturas utilizadas se definen en la sección experimental. El grupo genérico R^u como se usa más adelante en la estructura 6 representa hidrógeno o metilo. Los grupos genéricos R^x, como se usan más adelante en la estructura 4, representan metilo o etilo o ambos R^x juntos forman un puente etan-1,2-diilo. El grupo genérico R protector de carboxilo, por ejemplo, como se usa en la estructura 5, en los esquemas que siguen y en los procedimientos generales de la parte experimental, representa metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo y preferentemente metilo o etilo. El grupo genérico Si^{GP}, como se usa más adelante en la estructura 6,

55

representa un grupo protector sililo apropiado tal como TMS, TIPS, TBDMS o TBDPS, preferentemente TBDMS.

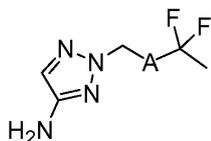
Las reacciones de alcoholes con cloruro de metansulfonilo pueden dar como resultado la formación del respectivo cloruro o el respectivo derivado de mesilato dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas; se sabe bien en la técnica que cambios ya pequeños en tales condiciones de reacción pueden tener influencia en el resultado de dichas reacciones; debe entenderse que normalmente ambos reactivos, el cloruro y el mesilato, podrían ser útiles como electrófilos en reacciones analizadas más adelante.

En algunos casos, los grupos genéricos A, R¹ y R² podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas presentados más adelante y por lo tanto requerirán el uso de grupos protectores (GP). El uso de grupos protectores se conoce bien en la técnica (ver, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los fines de la presente divulgación, se supondrá que tales grupos protectores están en su lugar apropiado cuando sea necesario.

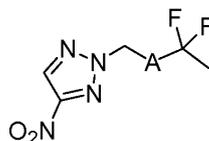
A. Síntesis de productos finales

La Sección A) en lo sucesivo en el presente documento describe procedimientos generales para preparar compuestos de fórmula (I).

A) Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de aminas de estructura 1 por reacción con el cloruro de ácido carboxílico apropiado a una temperatura aproximadamente temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N o DIPEA. El cloruro de ácido carboxílico apropiado puede prepararse a una temperatura aproximadamente temperatura ambiente del ácido carboxílico correspondiente de estructura 7 por reacción con un reactivo tal como cloruro de oxalilo en presencia de DMF en un disolvente adecuado tal como tolueno. Alternativamente, las aminas de estructura 1 pueden acoplarse con el ácido carboxílico apropiado de estructura 7 usando condiciones convencionales de acoplamiento de amida tales como EDC / HOBt / DMAP, TBTU, HBTU o PyBOP, en presencia de una base tal como DIPEA o Et₃N a una temperatura aproximadamente temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ para dar compuestos de fórmula (I).



Estructura 1

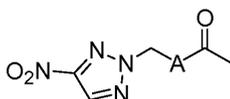


Estructura 2

Los compuestos de estructura 1 pueden obtenerse a partir de compuestos de estructura 2 por reducción del grupo nitro bien por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico tal como Pd/C, Pt/C o PtO₂ a una temperatura aproximadamente temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como MeOH o EtOH o bien por reducción con un metal tal como hierro en una mezcla de disolventes tal como H₂O / EtOH en presencia de cloruro de amonio a una temperatura que varía desde ta hasta 95 °C.

B. Síntesis de intermedios

Los compuestos de estructura 2 pueden prepararse a partir de compuestos de estructura 3 por fluoración con un agente de fluoración tal como trifluoruro de (dietilamino)azufre o trifluoruro de (bis(2-metoxietil)amino)azufre en presencia de una cantidad catalítica de un alcohol tal como EtOH en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 60 °C.



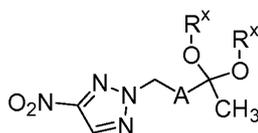
Estructura 3

Alternativamente, los compuestos de estructura 2 pueden prepararse haciendo reaccionar Ms-O-CH₂-A-CF₂-CH₃ o Cl-CH₂-A-CF₂-CH₃ con 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles y col., Organic preparations and procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman, J. Heterocycl. Chem. 8, 51-56, 1971) en presencia de una base tal como K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un disolvente tal como acetona o AcCN a una temperatura aproximadamente ta o a 80 °C (con o sin adición de bromuro de tetrabutilamonio) usando en el caso que A represente oxazol-2,4-diilo un derivado de oxazol tal como metansulfonato de (2-(1,1-difluoroetil)oxazol-4-il)metilo u otro reactivo apropiado de fórmula Ms-O-CH₂-A-CF₂-CH₃ o Cl-CH₂-A-CF₂-CH₃. Alternativamente, la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como DMF, acetona o una mezcla de ambas a una temperatura aproximadamente ta o a 50 °C.

Los compuestos de estructura 3 pueden prepararse haciendo reaccionar Ms-O-CH₂-A-C(O)-CH₃ o Cl-CH₂-A-C(O)-CH₃ con 4-nitro-2*H*-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles y col., Organic preparations and procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman, J. Heterocycl. Chem. 8, 51-56, 1971) en presencia de una base tal como K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un disolvente tal como acetona o AcCN a una temperatura aproximadamente ta o a 80 °C (con o sin adición de bromuro de tetrabutilamonio) usando en el caso que A represente furan-2,5-diilo un derivado de furano tal como 1-(5-clorometil-furan-2-il)-etanona en el caso que A represente oxazol-2,4-diilo un derivado de oxazol tal como éster 4-acetil-oxazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico o en el caso que A represente isoxazol-2,4-diilo un derivado de isoxazol tal como 1-(5-clorometil-isoxazol-3-il)-etanona u otro reactivo apropiado de fórmula Ms-O-CH₂-A-C(O)-CH₃ o Cl-CH₂-A-C(O)-CH₃. Alternativamente, la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como DMF, acetona o una mezcla de ambos a una temperatura aproximadamente ta o a 50 °C.

Alternativamente, los compuestos de estructura 3 pueden prepararse mediante desprotección de un cetal de estructura 4 usando condiciones convencionales como:

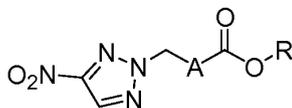
- usar un ácido tal como HCl acuoso diluido en un disolvente tal como THF a una temperatura aproximadamente ta; o
- usar gel de sílice SCX en un disolvente tal como MeOH; o
- usar un ácido unido al gel de sílice tal como ácido tósico en un disolvente tal como MeOH; o
- usar un ácido tal como ácido fórmico en un disolvente tal como agua a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C.



Estructura 4

Alternativamente, los compuestos de estructura 3 pueden prepararse a partir de los respectivos compuestos de estructura 5 por la siguiente secuencia:

- Reducción de un éster de estructura 5 al correspondiente alcohol en condiciones de reducción convencionales usando un reactivo tal como NaBH₄ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura aproximadamente ta o, alternativamente, un reactivo tal como DiBAL en un disolvente tal como THF a una temperatura que varía desde aproximadamente -78 °C hasta ta;
- Oxidación del alcohol al correspondiente aldehído en condiciones oxidantes convencionales usando reactivos tales como MnO₂, clorocromato de piridinio o NMO / TPAP en un disolvente tal como AcCN o CH₂Cl₂ a una temperatura aproximadamente ta;
- Adición de un reactivo de Grignard alquílico a una temperatura por debajo de ta (de preferencia aproximadamente -78 °C) en un disolvente tal como THF, o alternativamente, adición de un reactivo de trialquilaluminio a una temperatura de aproximadamente 0 °C en un disolvente tal como CH₂Cl₂, proporcionando el alcohol secundario correspondiente; y
- Oxidación del alcohol en condiciones oxidantes convencionales usando reactivos tales como TPAP / NMO o MnO₂ en un disolvente tal como CH₂Cl₂ o AcCN a una temperatura aproximadamente ta para proporcionar el compuesto de estructura 3.



Estructura 5

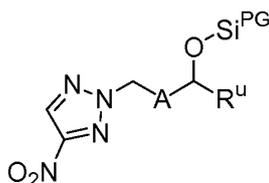
Alternativamente, los compuestos de estructura 3 pueden prepararse a partir de los respectivos compuestos de estructura 6 (R^u representa metilo) por la siguiente secuencia

- Desprotección del derivado de éter de sililo usando un agente fluorado tal como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura aproximadamente ta; y
- Oxidación del alcohol a la cetona correspondiente en condiciones oxidantes convencionales usando reactivos tales como MnO₂, clorocromato de piridinio o NMO / TPAP en un disolvente tal como AcCN o CH₂Cl₂ a una temperatura aproximadamente ta;

Alternativamente, los compuestos de estructura 3 pueden prepararse a partir de los respectivos compuestos de la estructura 6 (R^u representa hidrógeno) por la siguiente secuencia:

- desprotección del derivado de éter de sililo usando un agente fluorado tal como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura aproximadamente ta;

- Oxidación del alcohol al correspondiente aldehído en condiciones oxidantes convencionales usando reactivos tales como MnO_2 , clorocromato de piridinio o NMO / TPAP en un disolvente tal como $AcCN$ o CH_2Cl_2 a una temperatura aproximadamente t_a ;
- Adición de un reactivo de Grignard alquilo a una temperatura por debajo de t_a (de preferencia aproximadamente $-78\text{ }^\circ C$) en un disolvente tal como THF, o alternativamente, adición de un reactivo de trialquilaluminio a una temperatura de aproximadamente $0\text{ }^\circ C$ en un disolvente tal como CH_2Cl_2 proporcionando el alcohol secundario correspondiente; y
- Oxidación del alcohol en condiciones oxidantes convencionales usando reactivos tales como TPAP / NMO o MnO_2 en un disolvente tal como CH_2Cl_2 o $AcCN$ a una temperatura aproximadamente t_a para proporcionar el compuesto de la estructura 3.



Estructura 6

Los compuestos de estructura 4 pueden prepararse haciendo reaccionar $Ms-O-CH_2-A-C(OR^x)_2-CH_3$ o $Cl-CH_2-A-C(OR^x)_2-CH_3$ con 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un disolvente tal como acetona o $AcCN$ a una temperatura aproximadamente t_a o a $80\text{ }^\circ C$ (con o sin adición de bromuro de tetrabutilamonio) usando, en el caso que A represente furan-2,5-diilo, un derivado de furano protegido apropiado tal como 2-(5-clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano o, en el caso que A represente tiofen-2,5-diilo, un derivado de tiofeno protegido apropiado tal como 2-(5-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano o en el caso que A represente tiazol-2,4-diilo, un derivado de tiazol protegido apropiado tal como éster 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico o 4-clorometil-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol o, en el caso que A represente tiofen-2,4-diilo, un derivado de tiofeno protegido apropiado tal como 2-(4-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano o 2-(5-clorometil-tiofen-3-il)-2-metil-[1,3]dioxolano o, en el caso que A represente tiazol-2,5-diilo, un derivado de tiazol protegido apropiado tal como éster 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico o 5-clorometil-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol o, en el caso que A represente oxazol-2,5-diilo, un derivado de oxazol protegido apropiado tal como 2-clorometil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol, u otro reactivo apropiado de fórmula $Ms-O-CH_2-A-C(OR^x)_2-CH_3$ o $Cl-CH_2-A-C(OR^x)_2-CH_3$. Alternativamente, la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como DMF, acetona o una mezcla de ambos a una temperatura aproximadamente t_a o a $50\text{ }^\circ C$.

Los compuestos de estructura 5 pueden prepararse haciendo reaccionar $Ms-O-CH_2-A-C(O)-O-R$ o $Cl-CH_2-A-C(O)-O-R$ con 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol en analogía a aquellos de estructura 4 usando, por ejemplo, un éster metílico de ácido 5-clorometil-furan-2-carboxílico disponible en el mercado (A representa furan-2,5-diilo), o éster etílico de ácido 4-clorometil-tiazol-2-carboxílico (A representa tiazol-2,4-diilo).

Los compuestos de estructura 6 pueden prepararse haciendo reaccionar $Ms-O-CH_2-A-CH(OSi^{PG})-R^u$ o $Cl-CH_2-A-CH(OSi^{PG})-R^u$ con 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol disponible en el mercado en analogía a aquellos de estructura 4 usando, en el caso que A represente oxazol-2,5-diilo, un derivado de oxazol tal como 2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-clorometil-oxazol o, en el caso que A represente oxazol-2,4-diilo, un derivado de oxazol protegido apropiado tal como éster 2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetílico de ácido metansulfónico, u otro reactivo apropiado de fórmula $Ms-O-CH_2-A-CH(OSi^{PG})-R^u$ o $Cl-CH_2-A-CH(OSi^{PG})-R^u$.

Puede prepararse 1-(5-clorometil-furan-2-il)-etanona usando la siguiente secuencia: a) protección de 5-hidroximetil-2-furaldehído disponible en el mercado usando 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de tolueno-4-sulfonato de piridinio en un disolvente tal como CH_2Cl_2 ; b) metilación del aldehído usando por ejemplo cloruro de metilmagnesio en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente $0\text{ }^\circ C$; c) oxidación del alcohol secundario resultante usando un agente de oxidación tal como MnO_2 en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente $45\text{ }^\circ C$; d) extracción del grupo protector usando un ácido tal como Amberlyst 15 en un disolvente adecuado tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente $35\text{ }^\circ C$; y e) cloración del alcohol usando, por ejemplo, $Ms-Cl$ en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura que varía desde $0\text{ }^\circ C$ hasta la t_a .

Puede prepararse 2-(5-clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano usando la siguiente secuencia: a) protección de 1-furan-2-il-etanona disponible en el mercado en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como $LiBF_4$ en un disolvente, tal como etilenglicol, a una temperatura de aproximadamente $95\text{ }^\circ C$; b) litiación con un reactivo de organolitio, tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente $-78\text{ }^\circ C$ y posterior adición de DMF; c) reducción con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente $0\text{ }^\circ C$; y d) cloración del alcohol usando, por ejemplo, cloruro de

metansulfonilo en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

5 Puede prepararse 1-(5-clorometil-isoxazol-3-il)-etanona usando la siguiente secuencia: a) protección de éster etílico de ácido 5-hidroximetil-isoxazol-3-carboxílico usando, por ejemplo, cloruro de *tert*-butildimetilsililo en presencia de un agente reductor tal como DiBAL en un disolvente tal como THF a una temperatura por debajo de la ta; c) oxidación del alcohol en condiciones oxidantes convencionales usando reactivos, tal como MnO₂, en un disolvente tal como AcCN a una temperatura aproximadamente ta; d) adición de trimetilaluminio a una temperatura de aproximadamente 0 °C en un disolvente tal como CH₂Cl₂; e) oxidación del alcohol en condiciones oxidantes convencionales usando reactivos, tales como MnO₂, en un disolvente tal como AcCN a una temperatura aproximada a la ta; f) desprotección del derivado de éter de sillio usando un agente fluorado tal como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura aproximada a ta; y g) cloración del alcohol usando, por ejemplo, cloruro de metansulfonilo en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

15 Puede prepararse 2-(5-Clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano usando la siguiente secuencia: a) litiación de 2-metil-2-tiofen-2-il-[1,3]dioxolano disponible en el mercado con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en presencia de *N,N,N,N*-tetrametil-etilendiamina en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -78 °C y la posterior adición de DMF; b) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; y c) cloración del alcohol usando, por ejemplo, cloruro de metansulfonilo en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

20 Puede prepararse éster 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico usando la siguiente secuencia: a) reacción de 2,4-dibromo-tiazol disponible en el mercado con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y la posterior formilación con *N,N*-dimetil-formamida a una temperatura que varía desde -78 °C hasta ta; b) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura aproximada a ta; c) protección del alcohol usando cloruro de *tert*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como imidazol en un disolvente tal como diclorometano; d) reacción del alcohol protegido con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y posterior acetilación con *N,N*-dimetilacetamida a una temperatura que varía desde -78 °C hasta la ta; e) formación de cetal en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF₄ en un disolvente tal como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; f) desprotección del grupo protector sililo en condiciones convencionales como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura aproximada a ta o a 0 °C; y g) mesilación usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

35 Puede prepararse 2-(4-clorometil-tiofen-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano como se describe para 2-(5-clorometil-furan-2-il)-2-metil-[1,3]dioxolano pero a partir de 1-(4-bromo-2-tienil)-etan-1-ona disponible en el mercado.

Puede prepararse éster etílico de ácido 4-clorometil-tiazol-2-carboxílico usando la siguiente secuencia: a) reacción de éster etílico de ácido oxalámico disponible en el mercado con reactivo de Lawesson en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 80 °C; y b) ciclación con 1,3-dicloroacetona en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 110 °C.

40 Puede prepararse 4-clorometil-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol de éster etílico de ácido 4-cloro-metil-tiazol-2-carboxílico por la secuencia descrita para la síntesis de compuestos de estructura 3 a partir de compuestos de estructura 5, seguido de la formación de cetal en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF₄ en un disolvente tal como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 90 °C.

45 Puede prepararse éster 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico por la siguiente secuencia: a) reacción de 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído disponible en el mercado con trimetil aluminio en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0°C; b) oxidación con un agente oxidante tal como MnO₂ en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura aproximada a ta; c) formación de cetal en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF₄ en un disolvente tal como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95°C; d) litiación con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -78 °C y la posterior formilación con *N,N*-dimetilformamida; e) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura aproximadamente ta; y f) mesilación usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

55 Puede prepararse 5-Clorometil-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol por la siguiente secuencia: a) reducción de 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído disponible en el mercado con un agente reductor tal como NaBH₄ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura aproximadamente ta; b) protección del alcohol usando cloruro de *tert*-butildimetilsililo en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como imidazol; c) litiación con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como éter a una temperatura de aproximadamente -

78 °C y posterior acetilación con *N,N*-dimetilacetamida; d) formación de cetal en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF₄ en un disolvente tal como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; e) desprotección del derivado de éter de sililo usando un agente fluorado tal como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura aproximada a la ta; y f) cloración usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

Puede prepararse 2-(5-Clorometil-tiofen-3-il)-2-metil-[1,3]dioxolano como se describe para 5-clorometil-2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol pero a partir de 4-bromo-tiofen-2-carbaldehído disponible en el mercado.

Puede prepararse éster 4-acetil-oxazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico por la siguiente secuencia: formación de oxazol haciendo reaccionar 3-fenil-acrilamida disponible en el mercado con éster etílico de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico en presencia de una base tal como NaHCO₃ en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente 60 °C; b) escisión oxidativa usando por ejemplo NaIO₄ soportado en gel de sílice tal como hidrato de RuCl₃ en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura aproximadamente ta; c) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un disolvente tal como EtOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; d) protección del alcohol usando cloruro de *terc*-butildimetilsililo en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como imidazol; e) reducción al aldehído con un agente reductor tal como DiBAL en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente -78 °C; f) reacción con trimetilaluminio en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0 °C; g) oxidación con un agente oxidante tal como MnO₂ en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura aproximadamente ta; h) desprotección del derivado de éter de sililo usando un agente fluorado tal como TBAF en un disolvente tal como THF a una temperatura aproximadamente ta; e i) mesilación usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

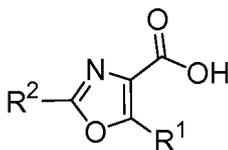
Puede prepararse éster 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-ilmetílico de ácido metansulfónico usando la siguiente secuencia: a) formación de oxazol haciendo reaccionar 3-fenil-acrilamida disponible en el mercado con éster etílico de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico en presencia de una base tal como NaHCO₃ en un disolvente tal como THF, a una temperatura alrededor de 60 °C; b) escisión oxidativa usando por ejemplo NaIO₄ soportado en gel de sílice y un complejo metálico tal como hidrato de RuCl₃ en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura aproximadamente ta; c) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un disolvente tal como EtOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; d) protección del alcohol usando cloruro de *terc*-butildimetilsililo en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como imidazol; e) reducción al alcohol con un agente reductor tal como DiBAL en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente 0 °C; y f) mesilación usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

Puede prepararse 2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-clorometil-oxazol usando la siguiente secuencia: a) reacción de oxazol disponible en el mercado con un reactivo de organomagnesio tal como cloruro de isopropilmagnesio en un disolvente tal como THF, a una temperatura de aproximadamente -15 °C y la posterior acetilación con *N*-metoxi-*N*-metilacetamida a una temperatura que varía desde -15 °C hasta ta; b) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura aproximadamente ta; c) protección del alcohol usando cloruro de *terc*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como imidazol en un disolvente tal como THF; d) reacción del alcohol protegido con un reactivo de organolitio tal como *t*-butil litio en un disolvente tal como THF a una temperatura que varía de -78 °C a -40 °C y posterior formulación con *N,N*-dimetil-formamida a una temperatura que varía desde -78 °C hasta ta; e) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura aproximada a ta; y f) cloración usando un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

Puede prepararse 2-clorometil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-oxazol usando la siguiente secuencia: a) litiación de oxazol disponible en el mercado con un reactivo de organolitio tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -78 °C y posterior adición de DMF; b) reducción con un agente reductor tal como NaBH₄ en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente 0 °C; c) protección del alcohol usando cloruro de *terc*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como imidazol en un disolvente tal como THF; d) litiación con un reactivo de organolitio tal como *t*-butil litio en un disolvente tal como THF a una temperatura que varía de -78 °C a -40 °C y posterior formulación con DMF a una temperatura que varía de -78 °C a ta; e) reacción con trimetilaluminio en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0 °C; f) oxidación con un agente oxidante tal como MnO₂ en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura aproximada a ta; g) formación de cetal y desprotección del grupo protector de sililo en presencia de ortoformiato de trimetilo y un catalizador tal como LiBF₄ en un disolvente tal como etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 95 °C; y h) cloración del alcohol usando por ejemplo cloruro de metansulfonilo en presencia de una base tal como Et₃N y DMAP en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

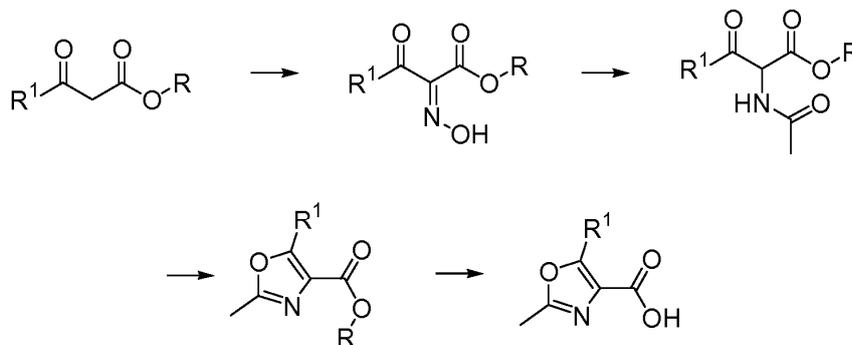
Puede prepararse metansulfonato de (2-(1,1-difluoroetil)oxazol-4-il)metilo usando la secuencia descrita en la parte experimental.

Los ácidos de estructura 7 están disponibles en el mercado, se conocen bien en la técnica o se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.



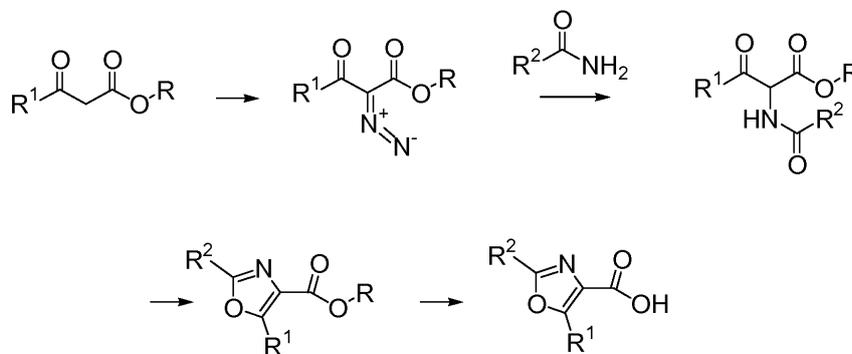
Estructura 7

5 Los compuestos de estructura 7 en la que R² representa Me pueden prepararse como se describe en el Esquema 1 haciendo reaccionar derivados de éster de ácido 3-oxo-propiónico con una solución acuosa de nitrito de sodio en presencia de un ácido tal como ácido acético glacial. La transformación posterior de la oxima con anhídrido acético en presencia de un ácido tal como ácido acético glacial y cantidades catalíticas de cloruros metálicos tales como cloruro de mercurio o cloruro de zinc y zinc en polvo, seguida de la ciclación en condiciones deshidratantes tal como cloruro de tionilo en cloroformo, seguido de la saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la especialidad como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente o una mezcla de disolventes tales como etanol/agua o THF proporcionó el derivado de ácido deseado. Los respectivos derivados de éster del ácido 3-oxo-propiónico están disponibles en el mercado o se conocen bien en la técnica.



Esquema 1: Síntesis de Oxazol (1).

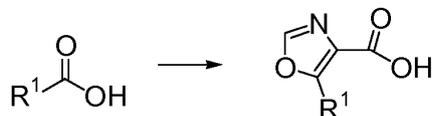
15 Alternativamente, los compuestos de estructura 7 pueden prepararse como se describe en el Esquema 2 haciendo reaccionar derivados de éster de ácido 3-oxo-propiónico con una solución de azida de 4-acetamido-bencenosulfonilo y una base tal como Et₃N. El tratamiento posterior con un derivado de carboxamida y un catalizador tal como dihidrato de tetraquis(acetato)dirrodio(II) seguido de la ciclación usando trifenilfosfina y yodo en presencia de una base tal como Et₃N dio el respectivo derivado éster. La saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica, como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente o una mezcla de disolventes tales como etanol/agua o THF dio el derivado de ácido deseado. Los respectivos derivados de éster de ácido 3-oxo-propiónico están disponibles en el mercado o se conocen bien en la especialidad.



Esquema 2: Síntesis de Oxazol (2).

25 Alternativamente, los compuestos de la estructura 7 en los que R² representa hidrógeno pueden prepararse como se describe en el Esquema 2b haciendo reaccionar una solución de un derivado de ácido de fórmula R¹COOH con isocianoacetato de metilo en presencia de una base tal como sesquihidrato de carbonato potásico o DIPEA y DPPA

en un disolvente tal como DMF. La saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente o una mezcla de disolventes tal como etanol/agua o THF, dio el respectivo derivado de ácido. Los respectivos ácidos $R^1\text{COOH}$ están disponibles en el mercado o se conocen bien en la especialidad.

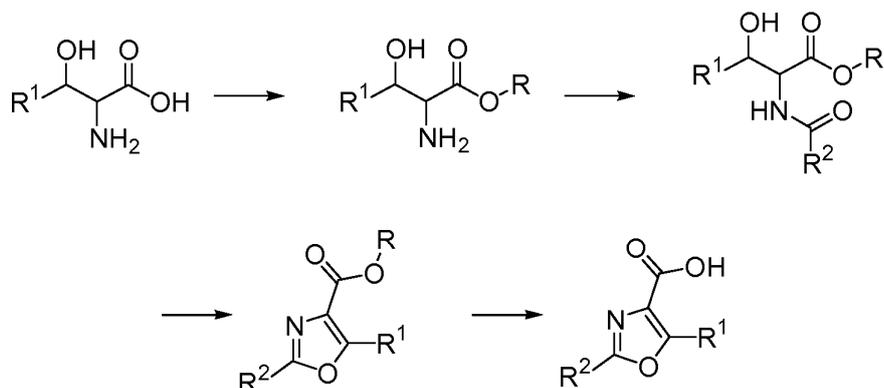


5

Esquema 2b: Síntesis de Oxazol (3).

Alternativamente, los compuestos de estructura 7 pueden prepararse como se describe en el Esquema 3 por esterificación de un derivado de 3-fenilserina usando un reactivo tal como cloruro de tionilo en un disolvente tal como MeOH a una temperatura de aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$, seguido del acoplamiento con un derivado de ácido carboxílico $R^2\text{-COOH}$ usando condiciones convencionales tales como HOBt, DCC, *N*-metilmorfolina en un disolvente tal como CH_2Cl_2 a una temperatura de aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$. La oxidación del alcohol con un reactivo oxidante tal como peryodinano de Dess-Martin en un disolvente tal como CH_2Cl_2 , seguido de la ciclación usando trifetilfosfina y yodo en presencia de una base tal como Et_3N dio el respectivo derivado de oxazol. Los derivados de ácido deseados pueden obtenerse saponificando la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica, como el tratamiento con una base tal como LiOH acuoso en un disolvente tal como dioxano.

10



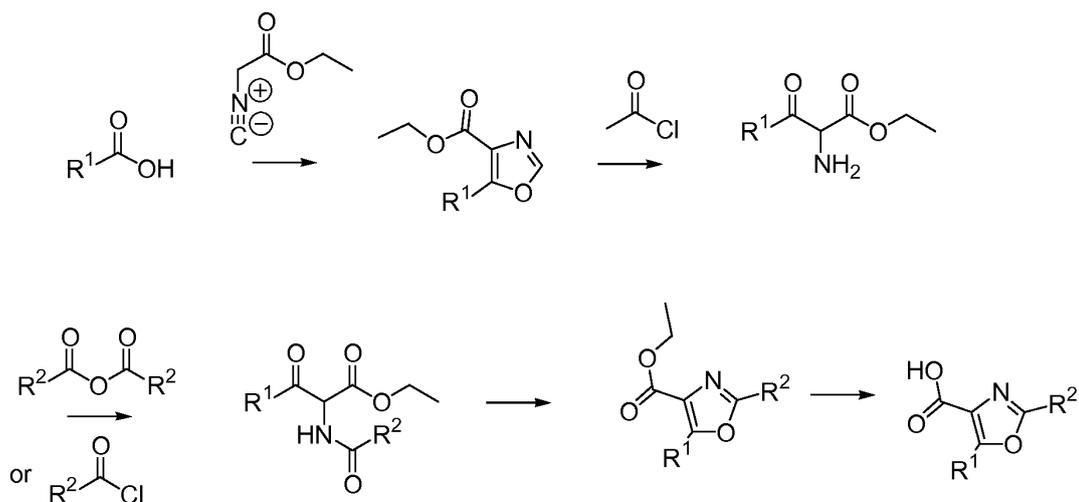
15

Esquema 3: Síntesis de oxazol (4).

Alternativamente, los compuestos de estructura 7 pueden prepararse como se describe en el Esquema 4 usando la siguiente secuencia: a) formación de cloruro ácido por tratamiento de un ácido adecuado de fórmula $R^1\text{COOH}$ con cloruro de oxalilo y DMF catalítico en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano a una temperatura aproximadamente ta ; b) ciclación del cloruro de ácido resultante en un disolvente tal como THF usando isocianoacetato de etilo en presencia de una base tal como Et_3N y DMAP a una temperatura de aproximadamente $75\text{ }^\circ\text{C}$; c) apertura del oxazol resultante usando cloruro de acetilo en un disolvente tal como EtOH a una temperatura entre 10 y $85\text{ }^\circ\text{C}$; d) reacción de la amina con un anhídrido de fórmula $R^2\text{C(O)-O-C(O)R}^2$ en presencia de una base tal como acetato de sodio en un disolvente tal como agua. Alternativamente, puede hacerse reaccionar la amina con un cloruro ácido apropiado de fórmula $R^2\text{C(O)Cl}$ en presencia de una base tal como trietilamina; e) ciclación con la adición de un ácido tal como ácido sulfúrico conc. a una temperatura aproximadamente ta ; y f) saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la especialidad como el tratamiento con una base tal como NaOH ac. en un disolvente tal como THF.

20

25



Esquema 4: Síntesis de oxazol (5).

Parte Experimental

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

	Ac	acetilo
5	AcCl	cloruro de acetilo
	AcCN	acetonitrilo
	AcOH	ácido acético
	AlMe ₃	trimetil aluminio
	ac.	acuoso
10	atm	atmósfera
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	p.e.	punto de ebullición
	BSA	albúmina de suero bovino
	Bu	butilo
15	BuLi	<i>n</i> -butil litio
	ca.	aproximadamente
	cat.	catalítico
	Cbz	benciloxycarbonilo
	EOCVR	enfermedad obstructiva crónica de vías respiratorias
20	EPOC	enfermedad del pulmón obstructiva crónica
	EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	DAD	detector de red de diodos
	CD	células dendríticas
	DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
25	PL-DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida soportada en un polímero
	DCE	1,2-dicloroetano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DiBAL	hidruro de di- <i>iso</i> -butilaluminio
	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
30	DMEM	medio Eagle modificado por Dulbecco
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	azida de difenil fosforilo
	AE	acetato de etilo
35	EC ₅₀	concentración eficaz semi máxima
	EIA	inmunoensayo enzimático
	EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etil-carbodiimida
	ELSD	detección de dispersión luminosa por evaporación
	eq.	equivalente o equivalentes
40	ES+	electropulverización, ionización positiva
	Et	etilo
	Éter o Et ₂ O	éter de dietilo
	Et ₃ N	triethylamina

	EtOH	etanol
	FA	ácido fórmico
	ADF	autosómica dominante familiar
	FC	cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice
5	FLIPR	lector de placas de imágenes por fluorescencia
	FPRL1	receptor formil peptídico tipo 1
	FPRL2	receptor formil peptídico tipo 2
	GSH	glutación
	h	hora u horas
10	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBTU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HBSS	solución salina equilibrada de Hank
	hept	heptano
	VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
15	HLM	microsomas de hígado humano
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HOAt	7-aza-1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IU	unidades internacionales
20	LC-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masas
	lem	longitud de onda de emisión
	lex	longitud de onda de excitación
	LPS	lipopolisacárido
	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
25	Me	metilo
	MeOH	metanol
	min	minuto o minutos
	mM	milimolar
	μM	micromolar
30	ARNm	ácido ribonucleico mensajero
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	EM	espectrometría de masas
	Ms	metansulfonilo
	NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
35	nm	nanómetro
	nM	nanomolar
	NMO	<i>N</i> -metil-morfolina- <i>N</i> -óxido
	OAc	acetato
	org.	orgánico
40	<i>p</i>	<i>para</i>
	<i>p</i> -TsOH	ácido <i>para</i> -toluen sulfónico
	GP	grupo protector
	PL-Deta	dietilentriamina soportada en poliestireno
	PL-HCO ₃	carbonato de hidrógeno soportado en poliestireno versión MP (macroporoso)
45	PTFE	politetrafluoroetileno
	Sal de Rochelle	tartrato de potasio y sodio
	PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi- tris-pirrolidino-fosfonio-hexafluoro-fosfato
	RCP	pureza radioquímica
	RMN	resonancia magnética nuclear
50	rpm	rotación por minuto
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	SCX	intercambiador catiónico fuerte
	SDS	dodecil sulfato sódico
55	Si-DCC	sílice unida a DCC de Silicycle
	sol.	solución
	TBA	tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBME	éster metílico de <i>terc</i> -butilo
60	TBDMS	<i>terc</i> -butil-dimetil-sililo
	TBDPS	<i>terc</i> -butil-difenil-sililo
	TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilo, butilo terciario
	TFA	ácido trifluoroacético
65	THF	tetrahidrofurano
	TIPS	tri-isopropil-sililo

	TLC	cromatografía de capa fina
	TMS	trimetil-sililo
	TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
	t_R	tiempo de retención
5	TsOH	ácido <i>p</i> -tolueno sulfónico monohidrato
	UV	ultravioleta
	Vis	visible

I Química

10 **Generalidades:** Todas las temperaturas se indican en grados Celsius (°C). A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente.

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

Como DCC soportada en polímero, se utilizó PL-DCC de Polymer Laboratories.

15 La cromatografía analítica en capa fina (TLC) se realizó con placas de 0,2 mm: Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄. La cromatografía preparativa en capa fina (TLC) se realizó con placas de 0,2 o 0,5 mm: Merck, Gel de sílice 60 F₂₅₄. La detección se realizó con UV o con una solución de KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g), NaOH al 5 % (3 ml) y H₂O (300 ml) con calentamiento posterior.

La cromatografía en Columna ultrarrápida (FC) y la filtración se realizaron usando gel de sílice 60 Merck (0,063-0,200 mm) o gel de sílice Macherey-Nagel (0,063-0,200 mm); elución con EA, hept, CH₂Cl₂, CHCl₃, MeOH o mezclas de los mismos.

20 Las MPLC se realizaron usando Columnas Flash SI II, Isolute® SPE de International Sorbent Technology, elución con EA, Et₂O, hept, hexano, CH₂Cl₂, CHCl₃, MeOH, NH₄OH o mezclas de los mismos.

25 Condiciones de LC-EM 01 (si no se indica de otra manera): Analíticas: MS: Thermo Finnigan MSQ Surveyor MS con Bomba Binaria 1100 Agilent y DAD. Columna: Zorbax SB-AQ 5 µm, 4,6x50 mm ID de Agilent Technologies. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04 %; B: AcCN; Gradiente: 5 % de B → 95 % de B durante 1 min. Flujo: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD y EM, el t_R se da en min.

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

30 Condiciones de LC-EM 05c (si no se indica de otra manera): Analíticas: Bomba Binaria 3200Dionex GHP, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Zorbax SB-AQ 1,8 µm, 4,6x20 mm ID de Agilent Technologies, con termostato en el compartimento de la Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04 %; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5 % de B → 95 % de B durante 1 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD y EM, el t_R se da en min.

35 Condiciones de LC-EM 06 (si no se indica de otra manera): Analíticas: Bomba Binaria Dionex HGP-3000, EM: Thermo MSQ MS, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: PolymerLab ELS 2100. Columna: Asentis C18 2,7 µm, 3x30 mm ID de Sigma-Aldrich, con termostato en el compartimento de la Dionex TCC-3000. Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,05 %; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5 % de B → 95 % de B durante 2,40 min. Flujo: 3,0 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD y EM, el t_R se da en min.

40 Condiciones de LC-EM 07 (si no se indica de otra manera): Analíticas: Bomba Binaria Dionex HGP-3200RS, MS: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Zorbax SB-AQ 3,5 µm, 4,6x50 mm ID de Agilent Technologies con termostato en el compartimento de la Dionex TCC-3200 (40 °C). Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04 %; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5 % de B → 95 % de B a lo largo de 1 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD y EM, el t_R se da en min.

45 Condiciones de LC-EM 08 (si no se indica lo contrario): Analíticas: Bomba Binaria Dionex HPG-3000, EM: Thermo MSQ MS, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: PolymerLab ELS 2100. Columna: XBridge C18 2,5 µm, 2,1x20 mm, con termostato en el compartimento de la Dionex TCC-3000 (50 °C). Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,05 %; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5 % de B → 95 % de B durante 2,00 min. Flujo: 1,4 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD y EM, t_R se da en min.

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

RMN: *Bruker Avance 400* (400 MHz); *Varian Mercury 300* (300 MHz); los desplazamientos químicos se dan en ppm en relación con el disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, a = amplio, las constantes de acoplamiento se dan en Hz.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan el ámbito del mismo.

5 **Procedimientos generales**

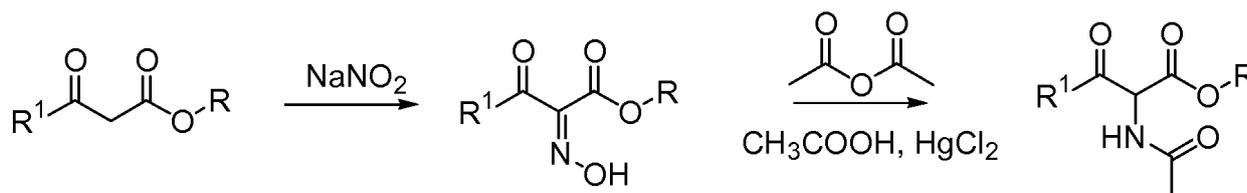
Procedimiento General A: Acoplamiento de amidas:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂) se trató una solución 0,2 M del ácido (1,0 eq.), en CH₂Cl₂ con DMAP (0,25 eq.), HOBT (1,2 eq.), EDC (2,5 o 1,0 eq.) y DIPEA (4,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó a la ta por 30 min. Se añadió una solución 0,2M del derivado de aminotriazol (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante la noche. Se añadió CH₂Cl₂ y la fase org. se lavó con agua y salmuera. La fase org. se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y los disolventes se extrajeron a presión reducida. La purificación del residuo por FC o HPLC dio el compuesto deseado.

Procedimiento General E: Hidrólisis de éster

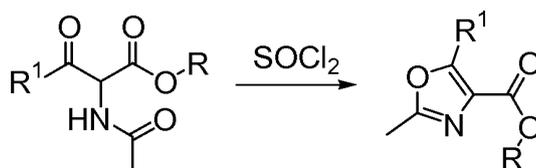
Una solución 0,5 M del respectivo éster de ácido carboxílico (1,0 eq.) en una mezcla 3:1 de THF y el correspondiente alcohol alquílico, por ejemplo MeOH o EtOH, se trató con NaOH ac. 1 M (2,0 eq.). Después de agitar durante 3 h, se formó una suspensión blanca y los volátiles org. se retiraron a presión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

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

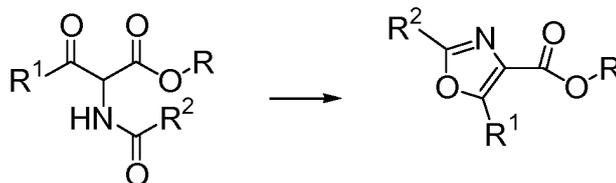


En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂) se enfrió una solución 2,5 M del respectivo derivado de éster de ácido 3-oxo-propiónico (1,0 eq.) en ácido acético glacial hasta 10 °C y a esta temperatura se añadió una solución 8,2 M de NaNO₂ (1,16 eq.) en agua. Después de completar la adición (15 min), se dejó calentar la solución hasta ta y se agitó durante 2 h. La solución se vertió después en agua (5,3 veces el volumen del ácido acético glacial) y después de algunos minutos empezaron a aparecer cristales. Esta suspensión se enfrió con un baño de hielo y los cristales se recogieron por filtración. Se lavó la torta varias veces con agua fría y se extrajo el agua por destilación azeotrópica con tolueno a presión reducida para dar el respectivo derivado de éster de ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-propiónico, el cual se disolvió en una mezcla 1:1,3 de anhídrido acético y ácido acético glacial (0,66 ml para 1,0 mmol del respectivo derivado de éster de ácido 3-oxo-propiónico). Se añadió a esta solución acetato de sodio (0,06 eq.) y HgCl₂ (0,002 eq.). La mezcla se dejó a reflujo durante 1 h, se enfrió después hasta ta y se filtró. Se lavó el sólido con éter, se recuperó el filtrado orgánico, se lavó 3 veces con agua y una vez con K₂CO₃ acuoso 1 M. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purificó por FC para dar el derivado de éster de ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico deseado.

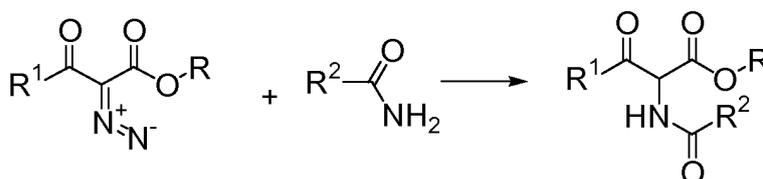
Procedimiento General G: Ciclación (1):



En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂) se enfrió una solución 1,6 M del respectivo derivado de éster de ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico (1,0 eq.) en cloroformo hasta aproximadamente 0 °C en un baño de hielo/NaCl. Se añadió SOCl₂ (1,4 eq.) a la solución agitada y se mantuvo la temperatura aproximadamente en 0°C durante 30 minutos. Después se agitó la solución a reflujo durante una hora. Se añadieron 0,25 eq. adicional de SOCl₂ y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante una hora más. El exceso de SOCl₂ se enfrió con K₂CO₃ ac.1 M. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se retiró el disolvente a presión reducida para dar el derivado de oxazol deseado que podría ser purificado por FC.

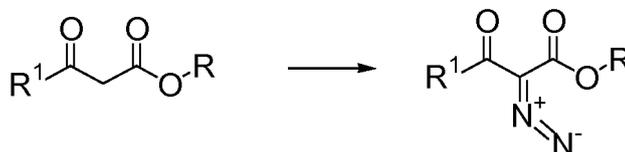
Procedimiento General H: Ciclación (2):

5 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se añadió Et₃N (4,1 eq.) seguido de una solución 0,1 M del respectivo derivado de éster de ácido 2-(carbonil-amino)-3-oxo-propiónico (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ a una solución de trifetilfosfina 0,2 M (2,0 eq.) y yodo (2,0 eq.) en CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a ta. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por FC para dar el derivado de oxazol deseado.

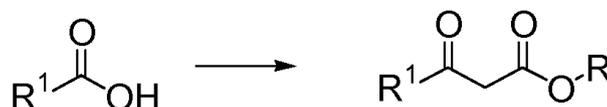
Procedimiento General I: Inserción de N:

10 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se añadió una solución 0,5 M del derivado diazo (1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano durante 1,5 h a una solución a reflujo del derivado de carboxamida (1,0 eq.) y dihidrato de tetraquis (acetato)dirrodio(II), (0,05 eq.) en 1,2-dicloroetano (3 ml por mmol de derivado de carboxamida). La mezcla de reacción se agitó después durante 1,5 h a reflujo. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por FC para dar el derivado de éster de ácido 2-(carbonil-amino)-3-oxo-propiónico deseado.

15

Procedimiento General J: Diazotación:

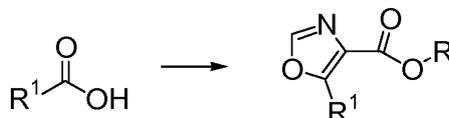
20 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución 0,17 M del derivado de éster de ácido 3-oxo-propiónico (1,0 eq.) en AcCN a 0 °C con azida de 4-acetamidobencenosulfonilo (1,0 eq.) seguido de Et₃N (3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. Se retiró el disolvente a presión reducida, el residuo se trituró en éter - petróleo ligero y se filtró. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por FC para dar el derivado diazo deseado.

Procedimiento General K: Condensación de Claisen:

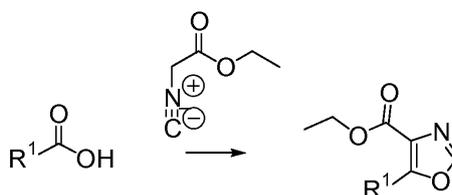
25 A) En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución 1,3 M del derivado de ácido (1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano a ta con unas pocas gotas de DMF seguido de cloruro de oxalilo (1,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta seguido de 20 min a 80 °C. Se retiró el disolvente a presión reducida.

30 B) En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución 0,83 M de éster monoetilico de ácido malónico potásico (2 eq.) en acetonitrilo a 10 °C con cloruro de magnesio (2,5 eq.) y la suspensión se agitó a 10 °C durante 30 min y a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota durante 15 min con la solución del cloruro de ácido preparada en A, seguido de Et₃N (2 eq.). La suspensión resultante se agitó a ta durante 20 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se depuró con tolueno. El residuo se recogió en tolueno (1,5 ml por mmol de éster monoetilico de ácido malónico potásico) y se trató a 10 °C con la misma cantidad de HCl 4 M que de tolueno. La capa orgánica se lavó dos veces con HCl 4 M, agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por FC para dar el derivado deseado.

35

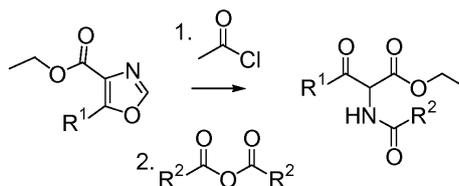
Procedimiento General M: Ciclación (3):

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

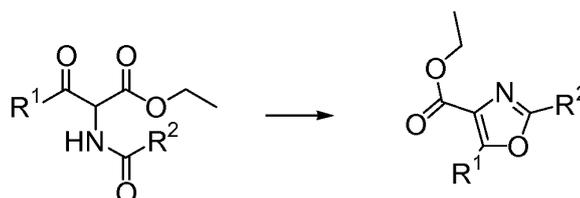
Procedimiento General N: Ciclación (4):

15 A) En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución 1,0 M del derivado de ácido (1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano a ta con unas pocas gotas de DMF seguido de cloruro de oxalilo (1,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta seguido de 20 min a 80 °C. Se retiró el disolvente a presión reducida.

20 B) En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución 0,7 M de isocianoacetato de etilo (1 eq.) en THF con DMAP (0,1 eq.) y Et₃N (2,2 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C antes de la adición gota a gota de una solución de THF (1/5 del volumen usado para la solución de isocianoacetato de etilo) del cloruro de ácido preparado en A y la mezcla se agitó después a 75 °C durante 1,5 h. Se añadió HCl al 25 % seguido de TBDME. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por FC para dar el derivado deseado.

Procedimiento General O: Apertura y N-acetilación de Oxazol

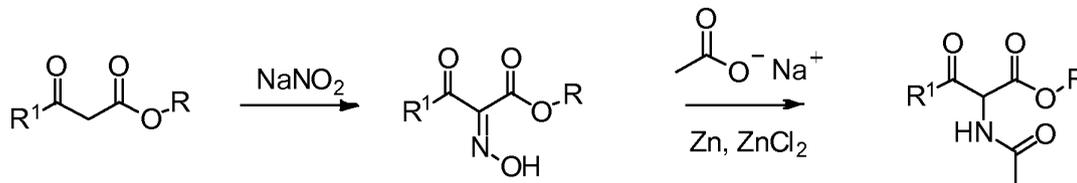
25 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución 0,43 M del derivado de oxazol (1,0 eq.) en EtOH a 0 °C con cloruro de acetilo (9 eq.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó después durante la noche a 50 °C. El disolvente se extrajo a presión reducida y se trató el residuo a 0 °C con una solución 1,3 M de acetato de sodio (2 eq) en agua. El anhídrido (2 eq.) se añadió después gota a gota. Después de 30 min, se añadió TBDME y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por FC para dar el derivado deseado.

Procedimiento General P: Ciclación (5):

35

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), se agitó una solución 0,65 M de la amida en ácido sulfúrico conc. durante la noche a ta. La mezcla de reacción se vertió después sobre hielo y se extrajo varias veces con 4-metil-3-pentanona. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo podría purificarse por FC para dar el derivado deseado.

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



En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), una solución 2,5 M del respectivo derivado de éster de ácido 3-oxo-propiónico (1,0 eq.) en ácido acético glacial se enfrió a $10\text{ }^\circ\text{C}$ y a esta temperatura se añadió una solución 8,2 M de $NaNO_2$ (1,16 eq.) en agua. Después que se completó la adición (15 min), se dejó calentar la solución hasta ta y se agitó durante 2 h. La solución se vertió después en agua (5,3 veces el volumen de ácido acético glacial) y después de algunos minutos comenzaron a aparecer cristales. Esta suspensión se enfrió en un baño de hielo y los cristales se recogieron por filtración. La torta se lavó varias veces con agua fría y se extrajo el agua por destilación azeotrópica con tolueno a presión reducida para dar el respectivo derivado de éster de ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-propiónico, el cual se disolvió en un anhídrido acético (3,0 eq.) y ácido acético (1 ml por gramo del respectivo derivado de éster de ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-propiónico). A esta solución se añadió acetato de sodio (0,06 eq.) y $ZnCl_2$ (0,002 eq.). La mezcla se trató después porción a porción durante 15 min con Zn en polvo (3,0 eq). La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 0,5 h, después se enfrió hasta ta y se filtró. El sólido se lavó con éter, el filtrado orgánico se recuperó, se lavó 3 veces con agua y una vez con K_2CO_3 ac. 1 M. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida para dar el derivado de éster de ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico deseado.

Procedimiento General Z2: Acoplamiento de amida:

En viales, que contenían el ácido (0,15 mmol) disuelto en DMF/DCM 1/1 (500 μl) se colocó 0,5 eq. de HOAT 1 M en DMF (50 μl ; 0,05 mmol) y 2 eq de Si-carbodiimida (Si-DCC) 1,08 mmol/g. Después se añadieron aminas (1 eq) disueltas en DMF/DCM 1/1 (200 μl). Las mezclas se agitaron una noche a ta. Se añadió resina de PL-DETA 2 eq. a cada uno de los viales y las mezclas se agitaron a ta. Se añadieron 2 ml de DCM/DMF 1/1 a las mezclas de reacción y se colocaron en jeringas previamente acondicionadas (1g PL- HCO_3 y 1 ml DCM), las cuales se lavaron con 2 ml de DCM/MeOH (1/1), 3 ml de MeOH y 2 ml de DCM/MeOH (1/1). Se extrajo los disolventes a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto deseado.

Síntesis de intermedios

4-Bromo-tiazol-2-carbaldehído:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), se trató una solución de 2,4-dibromo-tiazol (3,50 g, 14,41 mmol) disponible en el mercado en Et_2O seco (120 ml) con $n\text{-BuLi}$ (5,9 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 14,72 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió después N,N -Dimetilformamida (1,35 ml, 14,47 mmol) y se dejó entibiar la mezcla hasta ta durante un período de 1 h. La reacción se enfrió con la adición de NH_4Cl ac. sat. (50 ml). Las capas se separaron y se extrajo la capa ac. con Et_2O (3 \times 50 ml). Los extractos org. combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se extrajeron los disolventes a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 10:1 \rightarrow 3:1) dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. TLC: fr (hept-EA 1:1) = 0,21. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,81 min.

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

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), se disolvió 4-bromo-tiazol-2-carbaldehído (1,68 g, 8,75 mmol) en MeOH (10 ml). Se añadió por partes $NaBH_4$ (428 mg, 10,86 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (3 \times 20 ml). Los extractos org. combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se extrajeron los disolventes a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 6:1 \rightarrow 2:1) dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. TLC: fr (hept-EA 1:1) = 0,31. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,62 min $[M+H]^+$ = 194,31.

4-Bromo-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se disolvió (4-bromo-tiazol-2-il)-metanol (1,37 g, 7,06 mmol) en CH₂Cl₂ (21 ml) seco. Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,17 g, 7,77 mmol) a 0 °C seguido de imidazol (985 mg, 14,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió 10 % de K₂CO₃ acuoso (10 ml), las capas se separaron y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se extrajo a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: fr (hept-EA 1:1) = 0,80.

1-[2-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-4-il]-etanona:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se añadió *n*-BuLi (2,76 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 6,92 mmol) a -78 °C, a una solución de 4-bromo-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol (1,94 g, 6,29 mmol) en Et₂O seco (50 ml). La mezcla de reacción se agitó después durante 30 min a -78 °C antes de añadir gota a gota *N,N*-dimetilacetamida (1,17 ml, 12,58 mmol). Se dejó entibiar la mezcla de reacción hasta alcanzar ta durante un período de 1 h y se agitó a esta temperatura durante 20 min. Se añadió NH₄Cl ac. sat. (20 ml), las capas se separaron y se extrajo la capa ac. con Et₂O (3 x 30 ml). Los extractos org. combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se extrajo a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 20:1 -> 5:1) dio el compuesto del título como un sólido amarillo. TLC: fr (hept-EA 1:1) = 0,51. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 1,11 min; [M+H]⁺ = 272,39.

2-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 1-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-4-il]-etanona (1,77 g, 6,52 mmol) en etilenglicol (7 ml) con ortoformiato de trimetilo (1,46 ml, 13,29 mmol) seguido de LiBF₄ (125 mg, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 4 h. Se añadió Na₂CO₃ (5 ml) ac. sat. y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 20 ml). Los extractos org. se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se extrajo a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 20:1 -> 3:1) dio el compuesto del título como un aceite color marrón. TLC: fr (hept-EA 1:1) = 0,56. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 1,11 min; [M+H]⁺ = 316,36.

[4-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-metanol:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-(2-metil-[1,3] dioxolan-2-il)-tiazol (1,30 g, 4,12 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C con TBAF (6,2 ml de una solución 1 M en THF, 6,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 1 h 30. La mezcla se diluyó después con EA (10 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentrada a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 5:1 -> 1:3) dio el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: fr (hept-EA 1:2) = 0,20. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,59 min; [M+H]⁺ = 202,48.

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

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de [4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-il]-metanol (18,460 g, 91,73 mmol) en CH₂Cl₂ seco (300 ml) a 0 °C con Et₃N (16,59 ml, 118,62 mmol) seguido de DMAP (1,132 g, 9,17 mmol) y Ms-Cl (9,17 ml, 115,83 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se enfrió con agua (80 ml). Las capas se separaron y se extrajo la capa ac. con CH₂Cl₂ (3x). La capa org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar éster 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico bruto como un aceite color marrón. Se añadió parte de este material bruto (2,756 g, 9,87 mmol) en DMF (20 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (10,60 g de una solución al 10 % en acetona, 9,29 mmol) en DMF (20 ml) tratada previamente durante 30 min con DIPEA (3,18 ml, 18,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Se añadió agua (25 ml), seguido de EA (50 ml). La capa ac. se extrajo con EA (50 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 1:2) dio el compuesto del título como un sólido amarillo: TLC: fr (hept-EA 1:2) = 0,52. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,88 min, [M+H]⁺ = 297,84.

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

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-[4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-tiazol-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (2,360 g, 7,94 mmol) en THF (40,0 ml) con HCl 1 N (21,4 ml, 21,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 N. La capa ac. se extrajo dos veces con EA (20 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 6:4) dio el compuesto del título como un sólido amarillo: TLC: fr (hept-EA 6:4) = 0,29. Condiciones LC-EM 02: t_R = 0,81 min, [M+H]⁺ = 254,35.

2-[4-(1,1-Difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató 1-[2-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-tiazol-4-il]-etanona (1,000 g, 3,95 mmol) con Deoxo-Fluor (17,47 g de una solución al 50 % en tolueno, 39,49 mmol) seguido de EtOH (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en Na₂CO₃ ac. sat. (60 ml). La capa ac. se extrajo dos veces con EA (60 ml) y los extractos org. combinados se lavaron con Na₂CO₃ ac. sat. (60 ml), agua (60 ml) se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se extrajeron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 7:3) dio el compuesto del título como un sólido naranja: TLC: fr (hept-EA 7:3) = 0,32. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,96 min.

2-[4-(1,1-Difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se agitó una mezcla de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (491 mg, 1,78 mmol), hierro en polvo (302 mg, 5,35 mmol) y NH₄Cl (482 mg, 8,92 mmol) en una mezcla de EtOH (8,0 ml) y agua (4,0 ml) a 85 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró a presión reducida. Se añadió CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de agua (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH₂Cl₂ (2 10 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,76 min; [M+H]⁺ = 246,16.

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

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una suspensión de 3-fenil-acrilamida (10,31 g, 67,95 mmol) y NaHCO₃ (28,47 g, 339,73 mmol) en THF (260 ml) con éster etílico de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (13,04 ml, 88,33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Se añadió nuevamente éster etílico de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (13,04 ml, 88,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró después sobre celite y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (30 ml) y se trató gota a gota a 0 °C, con anhídrido trifluoroacético (30,0 ml, 215,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a ta durante la noche. Se añadió Na₂CO₃ ac. sat. y la mezcla se extrajo con EA (3 × 150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se extrajo a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EA-Hept 1:9) dio el compuesto del título como un sólido amarillo. TLC: fr (EA-Hept 1:9) = 0,1. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 1,01 min; [M+H]⁺ = 244,48.

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

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se añadió lentamente una solución de NaIO₄ (3,21 g, 15,00 mmol) en agua (26,0 ml) a una suspensión de gel de sílice agitada vigorosamente (15,0 g) en acetona (60,0 ml). La mezcla se concentró después a presión reducida y el sólido grueso se suspendió en CH₂Cl₂ y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió CH₂Cl₂ (40,0 ml) y la mezcla de reacción se trató a ta con éster etílico de ácido (E)-2-estiril-oxazol-4-carboxílico (1,22 g, 5,00 mmol) en hidrato de RuCl₃ (82 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en la oscuridad durante 30 min, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EA-Hept 1:9 a 1:2) dio el compuesto del título como un sólido amarillo. TLC: fr (EA-Hept 3:2) = 0,21. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,51 min; [M+H₂O+H]⁺ = 188,50.

Ester etílico de ácido 2-hidroximetil-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se disolvió éster etílico de ácido 2-formil-oxazol-4-carboxílico (272 mg, 1,61 mmol) en EtOH (5,0 ml). Se añadió por partes NaBH₄ (112 mg, 2,84 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió NH₄Cl ac. sat. y la mezcla se extrajo con EA (5 × 10 ml). Los extractos org. combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: fr (EA) = 0,50. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,58 min; [M+H]⁺ = 172,03.

Ester etílico de ácido 2-(terc-butil-dimetil-xilaniloximetil)-oxazol-4-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se disolvió éster etílico de ácido 2-hidroximetil-oxazol-4-carboxílico (275 mg, 1,61 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5,0 ml). Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (510 mg, 3,22 mmol) a ta seguido de imidazol (221 mg, 3,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua, las capas se separaron y la capa org. se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se extrajo a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EA-Hept 1:20 a 1:9) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: fr (hept-EA 9:1) = 0,15. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 1,10 min; [M+H]⁺ = 286,38.

2-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carbaldehído:

5 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de éster etílico de ácido 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carboxílico (283 mg, 0,99 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) a -78 °C con DiBAL (1,85 ml de una solución 1 M en tolueno, 1,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió MeOH (70 µl) y H₂O (100 µl) y se dejó entibiar la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se extrajo a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: fr (hept-EA 1:1) = 0,61. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 1,03 min; [M+H₂O+H]⁺ = 260,50.

1-[2-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanol:

10 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-carbaldehído (223 mg, 0,92 mmol) en CH₂Cl₂ (8,0 ml) a 0 °C con trimetilaluminio (2,50 ml de una solución 2 M en tolueno, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 0 °C durante 45 min. Se añadió después NH₄Cl sat. ac. y la capa ac. se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y dos veces con EA. Los extractos org. combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: fr (hept-EA 1:1) = 0,32. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,97 min, [M+H]⁺ = 258,30.

1-[2-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanona:

20 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 1-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanol (193 mg, 0,75 mmol) en AcCN (5,0 ml) a ta con MnO₂ (362 mg, 3,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta antes de filtrarse a través de Celite. El disolvente se extrajo a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. TLC: fr (hept-EA 1:1) = 0,69. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 1,04 min, [M+H]⁺ = 255,84.

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

25 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de 1-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol-4-il]-etanona (192 mg, 0,75 mmol) en THF seco (5,0 ml) a ta con TBAF (1,1 ml de una solución 1 M en THF, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se diluyó después con EA (10 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EA-Hept 1:1 a 2:1) dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. TLC: fr (EA) = 0,37. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,34 min, [M+H]⁺ = 142,46.

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

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

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

40 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se añadió una solución de éster 4-acetil-oxazol-2-ilmetílico de ácido metansulfónico (116 mg, 0,53 mmol) en DMF (3,0 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (62 mg, 0,53 mmol) en DMF (2,0 ml) tratada previamente durante 30 min con DIPEA (0,20 ml, 1,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 50 °C. Se añadió agua (10 ml), seguido de EA (10 ml). La capa ac. se extrajo con EA (10 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 3:1 a 1:1) dio el compuesto del título como un sólido amarillo. TLC: fr (hept-EA 1:2) = 0,49. Condiciones de LC-EM 01: t_R = 0,76 min.

2-[4-(1,1-Difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

50 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató 1-[2-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-oxazol-4-il]-etanona (170 mg, 0,72 mmol) con Deoxo-Fluor (3,17 g de una solución al 50 % en tolueno, 7,17 mmol) seguido de EtOH (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en Na₂CO₃ ac. sat. (5 ml). La capa ac. se extrajo dos veces con diclorometano (6 ml) y los extractos org. combinados se lavaron con Na₂CO₃ sat. ac. (6 ml), agua (6 ml) se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se extrajeron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (1000:12,2:1 a 1000:100:8 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) dio el compuesto del título como un aceite amarillo. TLC: fr (hept-

55

EA 1:9) = 0,58. Condiciones de LC-EM 05c: t_R = 0,45 min.

2-[4-(1,1-Difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

5 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), se agitó una mezcla de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (130 mg, 0,50 mmol), hierro en polvo (85 mg, 1,41 mmol) y NH_4Cl (136 mg, 2,51 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) a 70 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró a presión reducida. Se añadió CH_2Cl_2 (10 ml) seguido de agua (10 ml). La capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 10 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de LC-EM 05c: t_R = 0,47 min.

10 **1-(5-Hidroximetil-furan-2-il)-etanona:**

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, en una atmósfera inerte (N_2), se añadió a una mezcla de 5-hidroximetil-2-furaldehído (100 g, 0,79 mol) y tolueno-4-sulfonato de piridinio (10 g, 0,04 mol) en CH_2Cl_2 (1 l), 3,4-dihidro-2H-pirano (150 ml, 1,62 mol) mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 28 °C (baño de agua). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió agua (1 l), las capas se separaron y la capa org. se lavó con agua (500 ml) y evaporada a sequedad para dar 5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-furan-2-carbaldehído bruto como un aceite amarillo (cuant., 171 g).

20 Se disolvió 5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-furan-2-carbaldehído bruto (171 g) en THF (1 l) y se enfrió hasta 1 °C. Se añadió después cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 325 ml, 0,97 mol) mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 5 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a ta durante 1 h. Se añadió agua (1 l), TBME (1 l) y se añadió ácido cítrico ac. al 40 % (200 ml), las capas se separaron y la capa org. se lavó con agua (500 ml) y se evaporó hasta sequedad para dar 174 g de 1-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-furan-2-il]-etanol bruto (rendimiento del 95 %). Parte del material bruto (96 g, 0,43 mol) se disolvió en CH_2Cl_2 (1 l) y se trató con MnO_2 (371 g, 4,26 mol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó a esta temperatura durante 24 h. La mezcla se filtró después sobre Celite y la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se evaporó a sequedad para dar 1-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-furan-2-il]-etanona bruta (89 g, 93%) como un aceite amarillo.

25 Se disolvió 1-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-furan-2-il]-etanona bruta (89 g, 0,40 mol) en MeOH (500 ml) y se trató con Amberlyst 15 (15 g) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 1 h, se enfrió a ta y se filtró sobre celite. Se añadió Et_3N (1 ml) y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se depuró con metilciclohexano y se obtuvo 1-(5-hidroximetil-furan-2-il)-etanona (55 g, 99 %) como un aceite amarillo que solidificó en reposo.

30 **1-[5-(4-Nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-furan-2-il]-etanona:**

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), se trató una solución de 1-(5-hidroximetil-furan-2-il)-etanona (2,00 g, 14,27 mmol) en CH_2Cl_2 seco (29 ml) a 0 °C con Et_3N (2,58 ml, 18,55 mmol) seguido de DMAP (178 mg, 1,43 mmol) y $Ms-Cl$ (1,33 ml, 17,13 mmol). Después de agitar a ta durante 3 h, la reacción se enfrió con agua. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). La capa org. se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar 3,93 g (cuant.) de 1-(5-clorometil-furan-2-il)-etanona bruta como un aceite color pardo. Se añadió parte de este material bruto (1,718 g, 10,83 mmol) en DMF (10,3 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (10,30 g de una solución en acetona al 10 %, 9,03 mmol) en DMF (10,3 ml) tratada previamente durante 30 min con DIPEA (3,09 ml, 18,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Se añadió agua (32 ml), seguido de EA (65 ml). Se extrajo la capa ac. con EA (65 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 2:1) dio el compuesto del título como un sólido amarillo: TLC: fr (hept-EA 2:1) = 0,20. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,85 min, $[M+H]^+$ = 237,46.

2-[5-(1,1-Difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol:

45 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), se trató 1-[5-(4-nitro-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-furan-2-il]-etanona (1,000 g, 4,23 mmol) con Deoxo-Fluor (18,73 g de una solución al 50 % en tolueno, 42,34 mmol) seguido de EtOH (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en Na_2CO_3 ac. sat (50 ml). La capa ac. se extrajo dos veces con diclorometano (60 ml) y los extractos org. combinados se lavaron con Na_2CO_3 ac. sat. (60 ml), agua (60 ml) se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los disolventes se extrajeron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 7:3) dio el compuesto del título como un sólido naranja: TLC: fr (hept-EA 7:3) = 0,42. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 1,00 min.

2-[5-(1,1-Difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina:

55 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), una mezcla de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (471 mg, 1,82 mmol), hierro en polvo (309 mg, 5,47 mmol) y NH_4Cl (493 mg, 9,12 mmol) en una mezcla de EtOH (7,0 ml) y agua

(3,5 ml) se agitó a 85 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró a presión reducida. Se añadió CH₂Cl₂ (10 ml) seguido de agua (10 ml). La capa ac. se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,82 min; [M+H+AcCN]⁺ = 270,24.

(E)-2-Metil-3-fenilacrilamida:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de ácido (E)-2-metil-3-fenilacrilico (19,0 g, 116 mmol) y Et₃N (17,1 ml, 122 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C con cloroformiato de etilo (11,4 ml, 117 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió después una solución de NH₄OH (250 ml de una solución ac. al 25 %) en THF (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 90 min. La capa ac. se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y los extractos org. combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. TLC: fr (1000:50:4 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) = 0,25

2-(1-Fenilprop-1-en-2-il)oxazol-4-carboxilato de (E)-etilo:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una suspensión de (E)-2-metil-3-fenilacrilamida (29,4 g, 182 mmol) y NaHCO₃ (68,72 g, 820 mmol) en THF (500 ml) con éster etílico de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (45,74 ml, 309 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h. Se añadió nuevamente éster etílico de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (10,0 ml, 68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró después sobre celite y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (500 ml) y se trató a 0 °C, gota a gota, con anhídrido trifluoroacético (78,0 ml, 555 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a ta durante la noche. Se añadió Na₂CO₃ ac. sat. (250 ml) y la mezcla se extrajo con EA (4 × 250 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se extrajo a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EA-Hept 0:1 → 1:9) dio el compuesto del título como un aceite marrón. TLC: fr (EA-Hept 1:9) = 0,13.

2-Acetiloxazol-4-carboxilato de etilo:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se añadió lentamente una solución de NaIO₄ (23 g, 108 mmol) en agua (150) ml a una suspensión de gel de sílice agitada enérgicamente (110 g) en acetona (500 ml). La mezcla se concentró después a presión reducida y el sólido grueso suspendido en CH₂Cl₂ y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió CH₂Cl₂ (500 ml) y la mezcla de reacción se trató a ta con 2-(1-fenilprop-1-en-2-il)oxazol-4-carboxilato de (E)-etilo (8,3 g, 32,5 mmol) e hidrato de RuCl₃ (550 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en la oscuridad durante 60 min, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (éter de petróleo:Et₂O 1:0 → 1:5) dio el compuesto del título como un sólido amarillo. TLC: fr (EA-Hept 1:1) = 0,52.

2-(1,1-Difluoroetil)oxazol-4-carboxilato de etilo :

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató 2-acetiloxazol-4-carboxilato de etilo (1,15 g, 6,28 mmol) con trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino azufre (7,31 g, 31,39 mmol) seguido de EtOH (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre Na₂CO₃ ac. sat. (25 ml). La capa ac. se extrajo dos veces con EA y los extractos org. combinados se lavaron con Na₂CO₃ ac. sat. (25 ml), agua (25 ml) se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se extrajeron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 5:1 → 1:1) dio el compuesto del título como un sólido amarillo: TLC: fr (hept-EA 1:2) = 0,8. Condiciones de LC-EM 01: t_R = 0,85 min; [M+H]⁺ = 205,98.

(2-(1,1-Difluoroetil)oxazol-4-il)metanol:

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se añadió gota a gota una solución de 2-(1,1-difluoroetil)oxazol-4-carboxilato de etilo (1,23 g, 6,00 mmol) en THF (15,0 ml) a 0 °C a una solución de hidruro de litio y aluminio (6,7 ml de una solución 1M en THF, 6,70 mmol) en THF (5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió agua (2,0 ml) seguido de NaOH 1M (2,0 ml) y agua (2,0 ml) y la mezcla de reacción se dejó entibiar a ta. Los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. TLC: fr (EA) = 0,18. Condiciones de LC-EM 01: t_R = 0,57 min; [M+ H]⁺ = 164,04.

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

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una solución de (2-(1,1-difluoroetil)oxazol-4-il)metanol (505 mg, 3,10 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 ml) a 0 °C con Et₃N (0,56 ml, 4,03 mmol) seguido de DMAP (38 mg, 0,31 mmol) y Ms-Cl (0,31 ml, 3,91 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1,5 h, la reacción se enfrió con agua. Las capas se separaron y la capa ac.

se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). La capa org. se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar 695 mg de metansulfonato de(2-(1,1-difluoroetil)oxazol-4-il) metilo bruto como un sólido amarillo. Se añadió una solución de este material bruto en DMF (8 ml) a una solución de 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (3,08 g de una solución al 10 % en acetona, 2,70 mmol) en DMF (10 ml) tratada previamente durante 30 min con DIPEA (0,9 ml, 5,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Se añadió agua (30 ml), seguido de EA (50 ml). La capa ac. se extrajo con EA (50 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 5:1 → 2:1) dio el compuesto del título como un sólido amarillo: TLC: fr (hept-EA 1:2) = 0,4. Condiciones de LC-EM 01: t_R = 0,89 min, $[\text{M}]^+ = 259,11$.

10 **2-((2-(1,1-Difluoroetil)oxazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina:**

En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), se agitó una mezcla de 2-(1,1-difluoroetil)-4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol (130 mg, 0,50 mmol), hierro en polvo (85 mg, 1,51 mmol) y NH_4Cl (136 mg, 2,51 mmol) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) a 70 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró a presión reducida. Se añadió CH_2Cl_2 (10 ml) seguido de NaOH 1 N (10 ml). La capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 10 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de LC-EM 01: t_R = 0,66 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230,03$.

1-(2-((4-Nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-4-il)etanona:

20 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), se trató una solución de 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol (documento WO2009077990A1) (5610 mg, 18,87 mmol) en THF (190 ml) con HCl 1 N (51,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. Se añadió NaOH 1 N para lograr un pH neutro y el producto se extrajo con EA (2 × 100 ml). Los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida. La purificación del residuo por FC (hept-EA 6:4) dio el compuesto del título como un sólido amarillo: TLC: fr (hept-EA 6:4) = 0,29. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,82 min.

1-(2-((4-Amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-4-il)etanona:

30 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), se agitó una mezcla de 1-(2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-4-il)etanona (343 mg, 1,35 mmol), hierro en polvo (229 mg, 4,06 mmol) y NH_4Cl (366 mg, 6,77 mmol) en una mezcla de EtOH (6,0 ml) y agua (3,0 ml) a 85 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró a presión reducida. Se añadió CH_2Cl_2 (20 ml) seguido de agua (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 20 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,62 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 224,36$.

1-(5-((4-Amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)furan-2-il)etanona

40 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), se agitó una mezcla de 1-(5-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)furan-2-il)etanona (documento WO2009077990A1) (500 mg, 2,12 mmol), hierro en polvo (358 mg, 6,35 mmol) y NH_4Cl (572 mg, 10,59 mmol) en una mezcla de EtOH (8,0 ml) y agua (4,0 ml) a 85 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró a presión reducida. Se añadió CH_2Cl_2 (15 ml) seguido de NaOH 1 N (15 ml). La capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 15 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 0,64 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 207,49$.

45 **N-(2-((4-(1,1-Difluoroetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-yodo-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general A, partiendo de 2-((4-(1,1-difluoroetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina y ácido 5-(4-yodo-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxílico. Condiciones de LC-EM 07: t_R = 1,03 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 555,03$.

50 **N-(2-((4-(1,1-Difluoroetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-tritio-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida:**

55 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N_2), una suspensión de N-(2-((4-(1,1-difluoroetil)oxazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-yodo-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida (6,0 mg, 10,8 μmol), Et_3N (3,0 μl , 22 μmol) y Pd (2,35 mg, 10 % en carbón) en DMF (0,6 ml) se desgasificó tres veces y se agitó en una atmósfera de gas tritio (11 Ci) a 23 °C durante 6 h. El disolvente se extrajo a presión reducida y el tritio lábil se intercambió añadiendo 0,7 ml de MeOH, agitando la solución y extrayendo el disolvente a presión reducida. Este procedimiento se repitió tres veces. Finalmente, el

5 sólido bien secado se extrajo con EtOH (10 ml) y la suspensión se filtró a través de una membrana de nailon de 0,2 µm, obteniendo una solución amarilla. La actividad del producto bruto fue de 261 mCi. La RCP se determinó a 93 % usando el siguiente sistema de HPLC: Macherey + Nagel Nucleodur C18 Gravity (5 µm, 4,6 x 150 mm); disolventes: A. Agua, TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo, TFA al 0,05 %; 0 - 4,5 min 65 % de B; 5 - 9,5 min 95 % de B; 10 min 65 % de B; 254 nM; caudal 1,4 ml/min.

Se purificaron 74 mCi del producto bruto usando las siguientes condiciones de HPLC: Macherey + Nagel Nucleodur C18 Gravity (5 µm, 8 x 150 mm); disolventes: A: agua, TFA al 0,1 %; B: acetonitrilo, TFA al 0,1 %; 0 - 5,5 min 65 % de B; 6 - 9,5 min 95 % de B; 10 min 65 % de B; 254 nm, caudal 4,0 ml/min.

10 La fracción del producto se diluyó con agua y se añadió NaHCO₃ antes de que se cargara sobre un cartucho SPE (Phenomenex StrataX, 3 ml, 100 mg), que se lavó dos veces con agua y eluyó con EtOH (10 ml). El producto mostró una pureza radioquímica de > 97 % y una actividad específica de 23 Ci/mmol.

***N*-(2-((4-Acetil-*ti*azol-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-yodo-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida:**

Seguendo el procedimiento general A, partiendo de 1-(2-((4-amino-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)tiazol-4-il)etanona y ácido 5-(4-yodo-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxílico. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 1,12 min; [M+H]⁺ = 549,20.

15 ***N*-(2-((4-Acetil-*ti*azol-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-tritio-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida:**

20 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), una suspensión de *N*-(2-((4-acetil-*ti*azol-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-yodo-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida (3,2 mg, 5,8 µmol), Et₃N (1,6 µl, 11,6 µmol) y Pd (1,55 mg, 10 % en carbón) en EtOH (0,46 ml) y dioxano (0,24 ml) se desgasificó tres veces y se agitó en una atmósfera de gas tritio (12 Ci) a 21 °C durante 5,5 h. El disolvente se extrajo a presión reducida y el tritio lábil se intercambiaba añadiendo 1,0 ml de MeOH, agitando la solución y extrayendo el disolvente a presión reducida. Este procedimiento se repitió tres veces. Finalmente, el sólido bien secado se extrajo con EtOH (5 ml) y la suspensión se filtró a través de una membrana de nailon de 0,2 µm, obteniendo una solución incolora. La actividad del producto bruto fue de 111 mCi. La RCP se determinó a 90 % usando el siguiente sistema de HPLC: Macherey + Nagel Nucleodur C8 Gravity (5 µm, 4,6 x 150 mm); disolventes: A. Agua, TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo, TFA al 0,05 %; 0 min % de B; 10 - 14,5 min 95 % de B; 15 min 30 % de B; 290 nM; caudal 1,0 ml/min.

Se purificaron 60 mCi del producto bruto usando las siguientes condiciones de HPLC: Macherey + Nagel Nucleodur C18 Gravity (5 µm, 8 x 150 mm); disolventes: A: agua, TFA al 0,1 %; B: acetonitrilo, TFA al 0,1%; 53 % de B; 254 nm, caudal 3,1 ml/min.

30 La fracción del producto se concentró, se añadió NaHCO₃ antes de que se cargara sobre un cartucho SPE (Phenomenex StrataX, 3 ml, 100 mg), que se lavó dos veces con agua y eluyó con EtOH. El producto mostró una pureza radioquímica de > 98 % y una actividad específica de 19 Ci/mmol.

***N*-(2-((5-Acetil-*fu*ran-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-yodo-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida:**

35 Seguendo el procedimiento general A, partiendo de 1-(5-((4-amino-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)furan-2-il)etanona y ácido 5-(4-yodo-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxílico. Condiciones de LC-EM 02: t_R = 1,12 min; [M+H]⁺ = 549,20.

***N*-(2-((5-Acetil-*fu*ran-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-tritio-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida:**

40 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), una suspensión de *N*-(2-((5-acetil-*fu*ran-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-yodo-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida (3,0 mg, 5,6 µmol), DIPEA (0,05 ml) y Pd (10 mg, 10 % sobre carbón) en EtOH (3,0 ml) y DMF (1,0 ml) se desgasificó tres veces y se agitó en una atmósfera de gas tritio (5 Ci) a ta durante 2,0 h. El catalizador se extrajo por filtración y el tritio lábil se extrajo por evaporación repetida de EtOH hasta la sequedad. Purificación usando las siguientes condiciones de HPLC: Hypersil BDS C18 (5 µm, 4,6 x 250 mm); disolventes: A: agua, TFA al 0,1 %; B: acetonitrilo, TFA al 0,1 %; gradiente 100 % de A → 100 % de B durante 30 min, caudal 1,0 ml/min.

45 **3-(Dimetilamino)-4-fluorobenzoato de metilo:**

50 En un matraz de fondo redondo secado sobre una llama, equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera inerte (N₂), se trató una mezcla de 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (1,55 g, 9,16 mmol), paraformaldehído (8,25 g, 91,63 mmol) y NaBH₃CN (1,73 g, 27,49 mmol) con ácido acético (90 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h. Se añadió Na₂CO₃ sat. ac. a la mezcla de reacción y el pH se ajustó a 7-8. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 55 ml) y los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se extrajeron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite naranja. Condiciones de LC-EM 05c con una columna Waters Atlantis T3, 5 µm, 4,6X30 mm: t_R = 0,76 min; [M+H]⁺ = 198,38.

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

Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-oxo-3-*m*-tolil-propiónico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **F, G y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 218,46$.

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

- 5 Preparado a partir de ácido 3-cloro-benzoico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **K, F, G y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 238,06$.

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

Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **F, G y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 204,03$.

- 10 **Ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

Preparado a partir de ácido 3-trifluorometil-benzoico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **K, F, G y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 272,05$.

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

- 15 Preparado a partir de ácido 3-trifluorometoxi-benzoico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **K, F, G y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 288,06$.

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

Preparado a partir de ácido 4-fluoro-benzoico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **K, J, I, H y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,80$ min; $[M+AcCN+H]^+ = 249,04$.

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

- 20 Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-oxo-3-*m*-tolil-propiónico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **J, I, H y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 204,17$.

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

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

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

Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **J, I, H y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 218,19$.

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

- 30 Preparado a partir de éster etílico de ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **J, I, H y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 230,17$.

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

Preparado a partir de ácido 3-fluoro-benzoico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **K, J, I, H y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,80$ min; $[M+AcCN+H]^+ = 249,09$.

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

- 35 Preparado a partir de ácido 3-cloro-benzoico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **K, J, I, H y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,85$ min; $[M+AcCN+H]^+ = 265,23$.

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

Preparado a partir de ácido 3-dimetilamino-benzoico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **M y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+ = 233,36$.

- 40 **Ácido 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

Preparado a partir de ácido 3-fluoro-5-metilbenzoico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **N, O, P y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 277,28$.

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

Preparado a partir de ácido 3,5-difluoro-benzoico siguiendo secuencialmente el procedimiento general **N, O, P y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,86$ min; $[M+AcCN+H]^+ = 281,19$.

Ácido 5-(4-yodo-3-metilfenil)-2-metiloxazol-4-carboxílico:

- 5 Preparado a partir de ácido 4-yodo-3-metilbenzoico siguiendo secuencialmente los procedimientos generales **K, Q, G y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 344,24$.

Ácido 5-(3-(dimetilamino)-4-fluorofenil)oxazol-4-carboxílico:

Preparado a partir de 3-(dimetilamino)-4-fluorobenzoato de metilo siguiendo secuencialmente los procedimientos generales **E, M y E**. Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 344,24$.

10 **Ácido 5-(3-(dimetilamino)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxílico:**

Preparado a partir de 3-(dimetilamino)-4-fluorobenzoato de metilo siguiendo secuencialmente los procedimientos generales **E, M, O, H, E**. Condiciones de LC-EM 05c con una columna Waters Atlantis T3, 5 μ m, 4,6X30 mm: $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+ = 265,25$.

Preparación de los ejemplos15 **Ejemplo 1:****{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico.

- 20 Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+ = 427,83$.

Ejemplo 2:**{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico :**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

- 25 Condiciones de LC-EM 01: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 416,90$.

Ejemplo 3:**{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3] triazol-4-il)-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico.

- 30 Condiciones de LC-EM 02: $t_R = 1,10$ min; $[M+H]^+ = 445,09$.

Ejemplo 4:**{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3] triazol-4-il)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

35 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.

- 35 Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,08$ min; $[M+H]^+ = 413,79$.

Ejemplo 5:**{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

- 40 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

40 Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,62$ min; $[M+H]^+ = 466,70$.

Ejemplo 6:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

5 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,68$ min; $[M+H]^+ = 498,74$.

Ejemplo 7:

{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3] triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

10 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,58$ min; $[M+H]^+ = 433,72$.

Ejemplo 8:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-Metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

15 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,40$ min; $[M+H]^+ = 446,75$.

Ejemplo 9:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3] triazol-4-il}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

20 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,68$ min; $[M+H]^+ = 456,74$.

Ejemplo 10:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3] triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

25 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.
30 Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,49$ min; $[M+H]^+ = 430,72$.

Ejemplo 11:

{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3] triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

35 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,48$ min; $[M+H]^+ = 417,76$.

Ejemplo 12:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3] triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

40 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,53$ min; $[M+H]^+ = 450,67$.

Ejemplo 13:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

45 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.

Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,65$ min; $[M+H]^+ = 462,74$.

Ejemplo 14:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,72$ min; $[M+H]^+ = 514,74$.

Ejemplo 15:

10 **{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,70$ min; $[M+H]^+ = 447,75$.

Ejemplo 16:

15 **{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,47$ min; $[M+H]^+ = 417,76$.

20 **Ejemplo 17:**

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico:

Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,49$ min; $[M+H]^+ = 430,73$.

25 **Ejemplo 18:**

{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

- 30 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,66$ min; $[M+H]^+ = 449,74$.

Ejemplo 19:

{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico :

- 35 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,55$ min; $[M+H]^+ = 442,5$.

Ejemplo 20:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3] triazol-4-il)-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

- 40 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,42$ min; $[M+H]^+ = 434,74$.

Ejemplo 21:

45 **{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3] triazol-4-il)-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina

y ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,46$ min; $[M+H]^+ = 429,79$.

Ejemplo 22:

5 **{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico :**

Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,50$ min; $[M+H]^+ = 459,89$.

Ejemplo 23:

10 **{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,54$ min; $[M+H]^+ = 413,79$.

Ejemplo 24:

15 **{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,72$ min; $[M+H]^+ = 481,8$.

20 **Ejemplo 25:**

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

25 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,42$ min; $[M+H]^+ = 434,74$.

Ejemplo 26:

{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

30 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,70$ min; $[M+H]^+ = 445,79$.

Ejemplo 27:

{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

35 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,76$ min; $[M+H]^+ = 497,74$.

Ejemplo 28:

{2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

40 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,49$ min; $[M+H]^+ = 399,78$.

Ejemplo 29:

45 **{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina

y ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,71$ min; $[M+H]^+ = 464,70$.

Ejemplo 30:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:

- 5 Siguiendo el procedimiento general **Z2**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 06: $t_R = 1,69$ min; $[M+H]^+ = 444,72$.

Ejemplo 31:

10 **{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 01: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 429,06$.

Ejemplo 32:

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

Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 2-((2-(1,1-difluoroetil)oxazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 01: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 429,06$.

Ejemplo 33:

20 **{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3] triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 2-metil-5-feniloxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 08: $t_R = 1,28$ min; $[M+H]^+ = 415,00$.

25 **Ejemplo 34:**

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico

- 30 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-(dimetilamino)fenil)oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 08: $t_R = 1,29$ min; $[M+H]^+ = 444,04$.

Ejemplo 35:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

- 35 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-(dimetilamino)-4-fluorofenil)oxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 05c con una columna Waters Atlantis T3, 5 μ m, 4,6X30 mm: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 462,14$.

Ejemplo 36:

{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

- 40 Siguiendo el procedimiento general **A**, partiendo de 2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamina y ácido 5-(3-(dimetilamino)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxílico.
Condiciones de LC-EM 05c con una columna Waters Atlantis T3, 5 μ m, 4,6X30 mm: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 476,18$.

II. Ensayos biológicos

Ensayo *in vitro*

- 45 La actividad antagonista del receptor ALX de los compuestos de fórmula (I) se determina de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

Procedimiento Experimental:**Mediciones de calcio intracelular:**

Las células que expresaban el receptor ALX humano recombinante y la proteína G G α 16 (HEK293-hALXR-G α 16) se cultivaron hasta el 80 % de confluencia en Medio de Cultivo (MC). Las células se desprendieron de las placas de cultivo con un tampón de disociación de células (Invitrogen, 13151-014) y ser recolectaron por centrifugación a 1.000 rpm a ta durante 5 min en un Tampón de Análisis (TA) (partes iguales de BSS de Hanks (Gibco, 14065-049) y DMEM sin Rojo Fenol (Gibco, 11880-028)). Después de 60 min de incubación a 37 °C en CO₂ al 5 % en TA suplementado con 1 μ M Fluo-4 (AM) (Invitrogen, F14202) y HEPES 20 mM (Gibco, 15630-056), las células se lavaron y se resuspendieron en TA. Se sembraron después sobre placas de ensayo FLIPR de 384 pocillos (Greiner, 781091) a 50.000 células en 70 μ l por pocillo y sedimentadas por centrifugado a 1.000 rpm durante 1 min. Se formaron soluciones madre de los compuestos de prueba a una concentración de 10 mM en DMSO y se diluyeron a TA en forma seriada hasta las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta de dosis de activación. Se usó WKYMVm (Phoenix Peptides) como un agonista de referencia. Un instrumento FLIPR Tetra (Molecular Devices) funcionó de acuerdo con las instrucciones estándar del fabricante, añadiendo 4 μ l de compuesto de prueba disuelto a 10 mM en DMSO y diluido previamente para el experimento en tampón de análisis para obtener la concentración final deseada. Los cambios en la fluorescencia se monitorizaron antes y después de la adición de los compuestos de prueba a λ =488 nm y λ em=540 nm. Los valores máximos de emisión sobre el nivel base después de la adición de los compuestos se exportaron después de sustraer la base de referencia. Los valores se normalizaron al control de alto nivel (compuesto WKYMVm, concentración final 10 nM) después de sustraer el valor de la base de referencia (adición de TA).

Las actividades antagonistas con respecto al receptor ALX (valores EC₅₀) de los compuestos ejemplificados se muestran en la *Tabla 1*.

Tabla 1

Compuesto	EC ₅₀ [nM]
Ejemplo 1: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-Metil-5- <i>m</i> -tolil-oxazol-4-carboxílico	8,1
Ejemplo 2: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	19
Ejemplo 3: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5- <i>m</i> -tolil-oxazol-4-carboxílico	7,7
Ejemplo 4: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico	0,9
Ejemplo 5: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	818
Ejemplo 6: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico	14
Ejemplo 7: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico	17
Ejemplo 8: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico	69
Ejemplo 9: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico	291
Ejemplo 10: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico	6,3
Ejemplo 11: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico	9,9
Ejemplo 12: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico	46

(continuación)

Compuesto	EC ₅₀ [nM]
Ejemplo 13: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	1130
Ejemplo 14: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico	58
Ejemplo 15: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	23
Ejemplo 16: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico	46
Ejemplo 17: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5- <i>m</i> -tolil-oxazol-4-carboxílico	11
Ejemplo 18: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	661
Ejemplo 19: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico	33
Ejemplo 20: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico	55
Ejemplo 21: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico	35
Ejemplo 22: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico	52
Ejemplo 23: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5- <i>m</i> -tolil-oxazol-4-carboxílico	10
Ejemplo 24: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico	2,1
Ejemplo 25: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico	221
Ejemplo 26: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	742
Ejemplo 27: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico	59
Ejemplo 28: {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	6,0
Ejemplo 29: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	5,6
Ejemplo 30: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico	11
Ejemplo 31: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5- <i>m</i> -tolil-oxazol-4-carboxílico	2,4
Ejemplo 32: N-(2-((2-(1,1-difluoroetil)oxazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(<i>m</i> -tolil)oxazol-4-carboxamida	12

(continuación)

Compuesto	EC ₅₀ [nM]
Ejemplo 33: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico	2,9
Ejemplo 34: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico	6,1
Ejemplo 35: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico	4,0
Ejemplo 36: {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	77

Ensayo de unión covalente entre metabolitos reactivos y proteínas usando microsomas de hígado humano

5 El objeto del análisis de unión covalente es determinar la cantidad de unión covalente entre metabolitos reactivos y proteínas de microsomas de hígado humano (HLM) por hora después de la incubación en presencia de un sistema de regeneración de NADPH. La tasa de unión covalente medida se expresa en pmol de equivalente de fármaco unido/mg de proteína/h. Es una ventaja muy conocida si los compuestos tienen baja tendencia a unirse covalentemente a las proteínas.

Incubación

10 Los compuestos marcados radiactivamente (³H o ¹⁴C) se incubaron a una concentración de 10 µM en una única placa de 96 pocillos con 1,0 mg/ml de microsomas de hígado humano en tampón fosfato 0,1 M (pH 7,4). Para este fin, se añadió un volumen de 2,5 µl de solución madre 1 mM preparada en el disolvente respectivo (etanol) hasta un volumen final de 250 µl. Las incubaciones se realizaron en ausencia o presencia del sistema de regeneración de NADPH con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (deshidrogenasa 20 IU/ml, 25 µl con sal sódica de NADP 11 mM, sal disódica de glucosa-6-fosfato, MgCl₂ 100 mM en tampón Tris 0,1 M, pH 7,4) y adicionalmente en ausencia o presencia de GSH 5 mM para atrapar intermediarios reactivos. Se determinó también un valor inicial en blanco sin NADPH sin incubación para determinar la unión rápida no específica. Las reacciones se iniciaron añadiendo 25 µL de un sistema de regeneración de NADPH y terminadas después de una hora, añadiendo 200 µl de la mezcla de incubación en placas de filtro con membrana hidrofóbica de PTFE MultiScreen SolvInert con 96 pocillos profundos (Millipore, Zug, Suiza) que contenía 260 µl de acetonitrilo helado. La precipitación de proteínas microsomas se completó agitando la placa a 600 rpm a una temperatura de 15 °C durante 15 min. Finalmente, la incubación precipitada se almacenó a 4 °C durante 15 min en el refrigerador.

25 Las proteínas y los se filtraron se separaron por centrifugación a 1800 g durante 20 min a 10 °C. El sedimento de proteínas se lavó para retirar la unión no específica con 800 µL de metanol/ácido sulfúrico al 0,1% (v/v) por centrifugación a 1500 g, 10 °C y 2 min. La etapa de lavado se repitió seis veces. El sedimento de proteínas lavado se redisolvió añadiendo 500 µl de 0,1 % de NaOH acuoso/ SDS al 1% (p/v). La placa de filtrado se agitó 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 las soluciones de proteínas se combinaron.

30 Para la determinación de la radioactividad total, se mezcló una alícuota de 400 µL de solución de proteínas con 4 ml de un cóctel para centelleo líquido (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 enfriamiento en línea por medio de un patrón externo (¹³³Ba). Para la determinación del contenido total de proteínas, se analizó una alícuota de 20 µL de solución de proteínas usando el kit de análisis de proteínas BCA (Perbio Science Suiza SA, Lausanne, Suiza). La cantidad de unión covalente a proteínas microsomas se calculó como sigue: la división de la cantidad determinada de equivalente de fármaco unido con NADPH (fondo sustraído por la cantidad de fármaco unido equivalente sin NADPH) por la cantidad de proteína calculada de comprimido de proteínas lavada redisuelta en cada pocillo da la cantidad de equivalente de fármaco unido en pmol/mg de proteínas por hora.

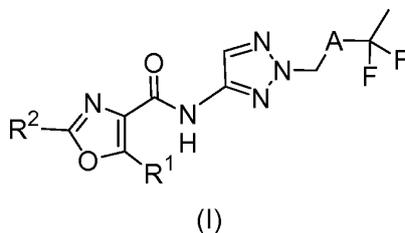
40 Los siguientes resultados demuestran un perfil de unión covalente superior del Ejemplo 31 de la presente solicitud comparado con los Ejemplos 18 y 75 del documento WO 2009/077990, que indican un riesgo más bajo de efectos secundarios adversos; la preparación de los compuestos tritados se describe en la parte experimental.

ES 2 587 139 T3

	Ejemplo 18 del documento WO 2009/077990	Ejemplo 75 del documento WO 2009/077990	Ejemplo 31
HLM sin NADPH	53	6	3
HLM con NADPH	1975	270	22
HLM con NADPH y GSH	374	72	28
HLM con NADPH (medio corregido como se describió antes)			
[cantidad de equivalente de fármaco unido en pmol/mg de proteínas por hora]	1922	264	19

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



en la que

- 5 **A** representa un grupo heteroarilo, en el que los dos puntos de unión de dicho grupo heteroarilo están en una disposición 1,3;
R¹ representa fenilo que está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino; y
- 10 **R²** representa hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;
o una sal de dicho compuesto.
2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
A representa un grupo seleccionado de furanilo, oxazolilo y tiazolilo, en el que los dos puntos de unión de dicho grupo están en una disposición 1,3;
- 15 **R¹** representa fenilo que está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino; y,
R² representa hidrógeno, metilo o etilo;
o una sal de dicho compuesto.
- 20 3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que
A representa furan-2,5-diilo, oxazol-2,4-diilo o tiazol-2,4-diilo;
o una sal de dicho compuesto.
4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
A representa furan-2,5-diilo;
- 25 o una sal de dicho compuesto.
5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
A representa oxazol-2,4-diilo;
o una sal de dicho compuesto.
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
A representa tiazol-2,4-diilo;
- 30 o una sal de dicho compuesto.
7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que
R¹ representa fenilo no sustituido;
o una sal de dicho compuesto.
- 35 8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que
R¹ representa fenilo, que está mono-sustituido con flúor, cloro, metilo o trifluorometilo;
o una sal de un compuesto.
9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que
R² representa hidrógeno;
- 40 o una sal de un compuesto.
10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que
R² representa metilo o etilo;
o una sal de dicho compuesto.
11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 45 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
{2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;

- 5 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-Metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[5-(1,1-difluoro-etil)-furan-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-tiazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-etil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico; y
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;

o una sal de dicho compuesto.

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

- N*-(2-((2-(1,1-difluoroetil)oxazol-4-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(*m*-tolil)oxazol-4-carboxamida;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico; y
 {2-[4-(1,1-difluoro-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;

o una sal de dicho compuesto.

- 55 13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

14. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

60

5 15. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 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, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloides; y para la modulación de respuestas inmunes.

10 16. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o 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, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloides; y para la modulación de respuestas inmunes.