

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 135**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4192 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2011 PCT/IB2011/055492**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12077051**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2011 E 11805211 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2648724**

54 Título: **Derivados de aminotriazol hidroxilados como agonistas del receptor ALX**

30 Prioridad:
07.12.2010 WO PCT/IB2010/055614

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2017

73 Titular/es:
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbstrasse 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 2 604 135 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminotriazol hidroxilados como agonistas del receptor ALX

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

ALXR (alias del receptor Lipoxina A4, FPRL1, FPR2; descrito en el documento WO 2003/082314 como secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 1 y secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO:2) es un miembro de la familia de receptores acoplados a la proteína G. Se ha descubierto que ALXR intermedia en la movilización del calcio en respuesta a la concentración elevada del péptido formil-metionina-leucil-fenilalanina. Además, se ha descubierto que un metabolito lipídico, lipoxina A4 (LXA4), y sus análogos, se fijaban a ALXR con una elevada afinidad y aumentaban la producción de ácido araquidónico y la activación de la proteína G en células transfectadas con ALXR (Chiang *y col.*, *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58, 463–487). Los efectos de LXA4 se han evaluado en una variedad de enfermedades en modelos animales, y se demostró que LXA4 tenía potentes actividades antiinflamatorias y prorrresolutivas. Los modelos de enfermedad en los que LXA4, o sus derivados, o análogos estables, demostraron actividades *in vivo* son, por ejemplo inflamación dérmica, bolsa de aire dorsal, lesiones por isquemia/reperfusión, peritonitis, colitis, nefritis mesangioproliferativa, pleuritis, asma, fibrosis quística, septicemia, lesiones corneales, angiogénesis, periodontitis, hiperalgesia inducida por carragenina y enfermedad de injerto frente a hospedador (GvHD) (Schwab y Serhan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2006, 414–420). También se ha identificado ALXR como un receptor funcional de numerosos péptidos, incluyendo un fragmento de proteína priónica, un péptido derivado de gp120 de la cepa de virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1_{LAI}, y el amiloide 1–42 beta (Ab42) (para una revisión véase, Le *y col.*, *Protein Pept Lett.*, 2007, 14, 846–853), y se ha sugerido que participa en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA) en varias formas importantes (Yazawa *y col.*, *FASEB J.*, 2001, 15, 2454–2462). La activación de ALXR en macrófagos y células de la microglía inicia una cascada de señalización mediada por la proteína G que incrementa la migración direccional de células, fagocitosis y liberación de mediadores. Estos eventos pueden tener importancia para el reclutamiento de células mononucleares cerca de placas seniles en áreas enfermas de cerebros con EA, en el que Ab42 se hiperproduce y acumula. Aunque la acumulación de leucocitos en los sitios de lesiones tisulares puede considerarse una respuesta innata del hospedador dirigida al aclaramiento de agentes nocivos, los fagocitos mononucleares activados liberan también una variedad de sustancias tales como aniones superóxido que pueden ser tóxicos para las neuronas. Por lo tanto, el ALXR puede mediar en las respuestas proinflamatorias provocadas por Ab42 en cerebros con EA y exacerbar el avance de la enfermedad. Se ha informado también de que la humanina (HN), un péptido con capacidades neuroprotectoras, comparte el ALXR humano con Ab42 en fagocitos mononucleares y linajes de células neuronales y se ha sugerido que la actividad neuroprotectora de HN puede atribuirse a su ocupación de ALXR competitiva (Ying *y col.*, *J. Immunol.*, 2004, 172, 7078–7085).

Las propiedades biológicas de los agonistas ALXR incluyen, pero no están limitadas a, migración/activación de células monocíticas/macrófagos/microglíocíticas/dendríticas, migración/activación de neutrófilos, regulación de la activación de linfocitos, proliferación y diferenciación, regulación de inflamación, regulación de producción y/ o liberación de citocina, regulación de producción y/ o liberación de mediadores proinflamatorios, regulación de reacción inmunitaria.

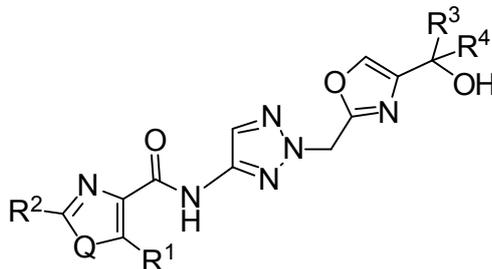
La presente invención proporciona derivados de aminotriazol hidroxilados, que son agonistas no peptídicos del receptor ALX humano. Los compuestos son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades que responden a la modulación del receptor ALX, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades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

En comparación con los derivados de aminotriazol descritos en el documento WO 2009/077990, que son también agonistas del receptor ALX, los compuestos de la presente solicitud han demostrado un perfil significativamente mejorado cuando se han ensayado para determinar su estabilidad en plasma humano o de ratas. Además, se descubrió sorprendentemente que los alcoholes terciarios demostraban una elevada actividad como agonistas del receptor ALX, solamente en caso de que, de acuerdo con la fórmula (I), estén unidos a la posición 4 de un radical oxazol-2-ilo. Otros derivados terciarios de heteroarilo ensayados fueron significativamente menos activos. Esto está en contraste con los derivados de acetilo descritos en el documento WO 2009/077990 que demuestran elevadas actividades para una variedad de grupos heteroarilo diferentes.

Otros derivados de aminotriazol se han descrito en los documentos WO 2010/143158 y WO 2010/143116; derivados de aminopirazol como agonistas del receptor de ALX se han sido descrito en el documento WO 2009/ 077954.

A continuación se presentan varias realizaciones de la invención.

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



(I)

en la que

- 5 R^1 representa fenilo el cual está no sustituido o monosustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_2) o fluoroalcoxi (C_1-C_2);
- R^2 representa hidrógeno, metilo o ciclopropilo (especialmente hidrógeno o metilo);
- R^3 y R^4 representan ambos metilo; o R^3 y R^4 forman, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo ciclopropilo; y
- 10 Q representa O, o S;
- y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

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

Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de las diferentes fracciones químicas de compuestos de acuerdo con la invención y están destinados a aplicarse uniformemente en toda la memoria y reivindicaciones, a menos que otra definición expresamente elegida proporcione una definición más amplia o más ajustada.

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

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

- 30 El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, que contiene uno o dos átomos de carbono en los que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término fluoroalquilo " (C_x-C_y) " (representando cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo tal como el definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo (C_1-C_2) contiene uno o dos átomos de carbono de los que de uno a cinco átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen difluorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere fluoroalquilo (C_1), tal como trifluorometilo y difluorometilo. El más preferido es trifluorometilo.

- 35 El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi tal como el definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en los que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoroalcoxi (C_x-C_y)" (representando cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi tal como el definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi (C_1-C_2) contiene uno o dos átomos de carbono de los que de uno a cinco átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y

2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren los grupos fluoroalcoxi (C_1) tales como trifluorometoxi y difluorometoxi. El más preferido es trifluorometoxi.

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

- 5 2) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con la realización 1), en la que
 R^1 representa fenilo el cual está no sustituido o está mono-sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_2) o fluoroalcoxi (C_1-C_2);
 R^2 representa hidrógeno o metilo;
- 10 R^3 y R^4 representan ambos metilo; o R^3 y R^4 forman, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo ciclopropilo; y
 Q representa O;
y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 15 3) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en las cuales
 R^1 representa fenilo el cual está no sustituido o está mono-sustituido con flúor, cloro, metilo o metoxi;
 R^2 representa hidrógeno o metilo;
 R^3 y R^4 representan ambos metilo; y
 Q representa O;
- 20 y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 4) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en las cuales
 R^1 representa fenilo el cual está no sustituido o está mono-sustituido con flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;
- 25 y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 5) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en las cuales
 R^1 representa fenilo el cual está no sustituido o está mono-sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4) (y especialmente con flúor, cloro, metilo o metoxi);
- 30 y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 6) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) o 3), en las cuales
 R^1 representa fenilo el cual está no sustituido o esta mono-sustituido con alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4) (y especialmente con metilo o metoxi);
- 35 y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 7) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 6), en las cuales,
en el caso en el cual R^1 representa un grupo fenilo mono-sustituido, dicho grupo fenilo está sustituido en posición meta;
- 40 y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 8) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en las cuales,
 R^2 representa hidrógeno o metilo;
- 45 y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 9) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en las cuales,
 R^2 representa hidrógeno;
- 50 y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 10) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en las cuales,
 R^2 representa metilo;
- 55 y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 11) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 10), en las cuales
 R^3 y R^4 representan ambos metilo;
- y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

12) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 10), en las cuales, R^3 y R^4 forman, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo ciclopropilo; y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

5 13) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 12), en las cuales, **Q** representa O; y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

10 14) Otra realización de la invención se refiere a derivados de aminotriazol hidroxilados de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4) a 12), en las cuales, **Q** representa S; y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

15) Los compuestos preferidos de fórmula (I) tal como se han definido en la reivindicación 1) están seleccionados del grupo que consiste en:

15 2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida
 20 de ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(4-flúor-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 25 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 30 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico;
 35 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-flúor-fenil)-triazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-flúor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
 40 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico y
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
 45 o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

La presente invención incluye también compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, especialmente los marcados con ^2H (deuterio), que son compuestos idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto que uno o más átomos se han sustituido, cada uno de ellos, con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero que tiene una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente hallada en la naturaleza. Los compuestos isotópicamente
 50 marcados, especialmente los marcados con ^2H (deuterio), de fórmula (I), y las sales de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado, ^2H (deuterio), puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, lo cual da como resultado, por ejemplo, un aumento de la semivida o requisitos de dosis reducida, o puede conducir a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, lo que da como resultado, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente o bien están marcados solamente con uno o más átomos de
 55 deuterio. En una subrealización, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados en absoluto. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos a continuación, pero usando una variación apropiada de reactivos o materiales de partida apropiados.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiados para usarlos como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan el receptor ALX, es decir, actúan como agonistas del receptor ALX, y son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades que responden a la activación del receptor ALX tales como enfermedades de inflamaciones, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, trastornos alérgicos, infecciones retrovirales intermediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades intermediadas por priones y trastornos intermediados por amiloides, (especialmente la enfermedad de Alzheimer). Además, son útiles para la modulación de respuestas inmunitarias (especialmente aquellas originadas por vacunación). Especialmente, los compuestos de fórmula (I) son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades de obstrucción de las vías respiratorias, trastornos alérgicos, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación trastornos neurológicos, dolor, enfermedades intermediadas por priones y trastornos intermediados por amiloides (especialmente enfermedad de Alzheimer).

En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos de tipo alérgico.

Las enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos alérgicos, incluyen, pero no están limitados a, uno, varios o la totalidad de grupos de enfermedades y trastornos siguientes

1) Lesión pulmonar aguda (ALI); síndrome disneico agudo del adulto (ARDS); enfermedad pulmonar obstructiva crónica, vías respiratorias o pulmonares (EPOC, COAD o COLD), incluyendo bronquitis o disneas asociados con los mismos, enfisemas, así como también exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de terapia con otros fármacos; en particular otra terapia con inhalación de otros fármacos. Especialmente, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y los trastornos alérgicos incluyen COPD, COAD y COLD.

2) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos alérgicos incluyen bronquitis de cualquier tipo o génesis.

3) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos alérgicos incluyen bronquiectasis y neumoconiosis de cualquier tipo o génesis.

4). Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos alérgicos incluyen asma o cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma controlado, asma descontrolado, asma leve, asma moderado, asma grave, asma bronquial, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido seguido de infección bacteriana.

5) En otra realización, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son particularmente apropiados para la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias incluyen uno, varios o la totalidad de los grupos de enfermedades y trastornos siguientes:

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

5b) Otras enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades de la piel, tales como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiformis, escleroderma, hipersensibilidad de angitis, urticaria, lupus eritematoso, y epidermolisis.

5c) Otras enfermedades inflamatorias se refieren también a enfermedades o trastornos que tienen un componente inflamatorio. Las enfermedades o trastornos que tienen un componente inflamatorio incluyen, pero no están limitadas a, enfermedades y trastornos que afectan el ojo, tal como uveítis (anterior, intermedia y posterior), uveítis de síndrome de Behçet, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis seca de síndrome 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 cuales están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tienen un componente o una etiología autoinmunitaria, tales como lupus sistémico eritematoso, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, síndrome de Sjögren, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia grave, síndrome de Stevens–Johnson, estomatitis tropical idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmunitaria (por ejemplo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, neumonitis hipersensible crónica, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis (y especialmente lupus sistémico eritematoso, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia grave, síndrome de Stevens–Johnson, estomatitis tropical idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmunitaria (por

ejemplo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, neumonitis de hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis).

- 5 5d) Otras enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones inmunitarias o que tienen un componente o etiología autoinmunitarios, incluyendo artritis reumatoide, tiroides de Hashimoto y diabetes de tipo I o II.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sus sales farmacéuticamente aceptables son apropiados para la prevención o tratamiento del rechazo al trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de los receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, pancreático, piel o córnea, y prevención de la enfermedad de injerto versus huésped, tal como ocurre algunas veces, después de trasplante de médula, particularmente en el tratamiento de rechazo agudo o crónico al aloinjerto y xenoinjerto, o en el trasplante de células productoras de insulina, por ejemplo islotes de células pancreáticas.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiados para la prevención o tratamiento de infecciones retrovirales intermediadas por VIH.

Las infecciones retrovirales intermediadas por VIH incluyen, pero no están limitadas a, uno, varios o 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 cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son apropiadas para la prevención o tratamiento de trastornos cardiovasculares. Trastornos cardiovasculares se refiere a uno o más patologías del árbol cardiovascular (incluyendo el corazón) y enfermedades de órganos dependientes. Los patologías del árbol cardiovascular y enfermedades de órganos dependientes, incluyen pero no están limitados 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 principales (enfermedad macrovascular) tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias poplíteas; trastornos tóxicos, inducidos por fármacos, y metabólicos (incluyendo los hipertensivos y/o diabéticos) de vasos sanguíneos pequeños (enfermedad microvascular) tales como las arteriolas retinales, las arteriolas glomerulares, el vasa nervorum, arteriolas cardíacas y lecho capilar del ojo asociados, el riñón, el corazón, y los sistemas nerviosos central y periférico, y, ruptura de placas 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 poplíteas.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiadas para la prevención o tratamiento de neuroinflamación. Neuroinflamación se refiere a la producción de moléculas de señalización de células, activación de neuroglíocitos o vías y respuestas de activación de neuroglíocitos, citocinas o quimiocinas proinflamatorias, activación de astrocitos o vías y respuestas de activación de astrocitos, activación de microglíocitos o vías y respuestas de activación de neuromicroglíocitos, respuestas relacionadas con estrés oxidativo, tal como producción de óxido nítrico y acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, pérdida de sinaptofisina y proteína postsináptica de densidad 95 (PSD-95), componentes de la cascada complementaria, pérdida o reducción de la función sináptica, actividad de la proteína quinasa (por ejemplo, muerte asociada con la actividad de proteína quinasa), déficits de conductismo, daño celular (por ejemplo daño celular neuronal), muerte de células (por ejemplo muerte neuronal de células), y/o deposición de amiloide β de placas amiloideas.

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

En particular, los trastornos neurológicos incluyen, pero no están limitados a, epilepsia, accidente cerebro-vascular, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple de remisión recidivante, esclerosis múltiple progresiva, neuromielitis óptica, síndrome aislado clínicamente, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia senil, demencia con corpúsculos de Lewy, síndrome de Rett, trauma de médula espinal, lesiones cerebrales traumáticas, neuralgia trigeminal, polineuropatía desmielinizante de inflamación crónica, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia glossofaríngea, parálisis de Bell, miastenia grave, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular bulbar progresiva hereditaria, síndromes de disco vertebral, herniados, rotos o prolapsados, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndromes de destrucción de la salida torácica, neuropatías periféricas, declinación cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, atrofia muscular medular, enfermedades de poliglutamina (tales como atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), ataxia espinocerebelosa de Tipo 1, 2, 3 (enfermedad de Machado-Joseph), 6, 7, 17) y malaria cerebral (y especialmente epilepsia, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple de remisión recidivante, esclerosis múltiple progresiva, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ALS),

5 demencia senil, demencia con corpúsculos de Lewy, síndrome de Rett, trauma de médula espinal, lesiones cerebrales traumáticas, neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, parálisis de Bell, miastenia grave, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular bulbar progresiva hereditaria, síndromes de disco vertebral, herniados, rotos o prolapsados, espondilosis cervical. trastornos del plexo, síndromes de destrucción de la salida torácica, neuropatías periféricas, declinación cognitiva leve, declinación cognitiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington).

10 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiados para la prevención o tratamiento del dolor. Dolor incluye, pero no está limitado a, dolor neuropático ejemplificado por trastornos tales como neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, polineuropatía diabética dolorosa, dolor post-accidente cerebro vascular, dolor de post-amputación, dolor mielopático o radiculopático dolor facial atípico y síndromes de tipo de causalgia.

15 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiados para la prevención o tratamiento de enfermedades intermediadas por priones. Las enfermedades intermediadas por priones, conocidas también como encefalopatías espongiiformes transmisibles (TSE), incluyen, pero no están limitadas a, kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), Insomnio Familiar Fatal (FFI) y Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

20 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiados para el tratamiento de trastornos intermediados por amiloides. Los trastornos intermediados por amiloides se definen como enfermedades y trastornos que son causados por, o que están asociados con proteínas amiloides o de tipo amiloideo. Las enfermedades causadas por o asociadas con proteínas amiloides o de tipo amiloideo incluyen, pero no están limitadas a, Enfermedad de Alzheimer (AD), incluyendo enfermedades o trastornos caracterizados por una pérdida de capacidad de memoria cognitiva tal como, por ejemplo, deterioro cognitivo leve (MCI); Demencia con corpúsculos de Lewy; síndrome de Down; hemorragia cerebral con amiloidosis. En otra realización, las enfermedades y trastornos causados por, o asociados con proteínas amiloides o de tipo amiloideo incluyen parálisis supranuclear progresiva, amiloidosis de cadena amiloide liviana, neuropatías amiloides, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt Jakob, enfermedad de Parkinson, demencia vascular, demencia relacionada con VIH, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), miositis con inclusión de corpúsculos, (IBM), Diabetes Inicial en Adultos, y amiloidosis cardíaca senil (y especialmente parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt Jakob, Parkinson, demencia relacionada con VIH, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), miositis con inclusión de corpúsculos, (IBM), Diabetes Inicial en Adultos, y amiloidosis cardíaca senil).

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

35 La modulación de respuestas inmunitarias incluye, pero no está limitada a, procedimientos basados en administrar a un sujeto, una composición de por lo menos un antígeno y por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunos casos, la composición que contiene antígeno es administrada primero, seguido de administración de una composición de por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otros casos, la composición que contiene antígeno se administra al final. Las diferentes composiciones pueden administrarse simultáneamente, estrechamente en secuencia o separadas en el tiempo. Dichos procedimientos y composiciones se proporcionan para inmunización terapéutica y profiláctica (es decir, la provocación, realce, intensificación o modulación deliberadas de una respuesta inmunitaria adaptativa y/ o innata). Entre las ventajas particulares, pueden incluirse una o más de las siguientes:

45 1) Una respuesta inmunitaria acelerada después de la administración de por lo menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el antígeno, en comparación con la única administración del antígeno;

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

50 3) Terapias anti-tumorales más eficaces.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son apropiados para la prevención o tratamiento de fibrosis quística, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, curación de lesiones, nefropatía diabética, reducción de inflamación en tejidos trasplantados o enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

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

1) Enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos de tipo alérgico tales como lesión pulmonar aguda (ALI); síndrome disneico agudo del adulto (ARDS); enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las vías respiratorias o del pulmón (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disneica asociada con la misma; y asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma controlado, asma descontrolado, asma leve, asma moderado, asma grave, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido a continuación de infección bacteriana, (y especialmente lesión pulmonar aguda (ALI); síndrome disneico agudo del adulto (ARDS); y asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma controlado, asma descontrolado, asma leve, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido a continuación de infección bacteriana;

2) Enfermedades inflamatorias tales como trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos relacionados con neutrófilos de las vías respiratorias, incluyendo hiperneutrofilia, 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 herpetiformis, escleroderma, hipersensibilidad de angitis, urticaria, lupus eritematoso, y epidermolisis;

3) Enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales como las enfermedades y trastornos que afectan al ojo, tal como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sica y conjuntivitis primaveral, enfermedad inflamatoria en la que están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tienen un componente o etiología autoinmunitarios; y enfermedad intestinal inflamatoria autoinmunitaria (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn);

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

5) Neuroinflamación que se refiere a la producción de molécula de señalización de células, activación de vías y respuestas de activación de neuroglia o vías y respuestas de activación neuroglial, citocinas o quimiocinas proinflamatorias, activación de astrocitos o vías y respuestas de activación de astrocitos, activación de microglíocitos o vías y respuestas de activación de microglíocitos, respuestas relacionadas con estrés oxidativo tales como deposición de amiloide β de placas amiloideas;

6) Trastornos neurológicos, tales como accidentes cerebro-vasculares, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson;

7) Enfermedades intermediadas por priones, conocidas también como encefalopatías espongiiformes transmisibles (TSE), tales como kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), Insomnio Familiar Fatal (FFI) y enfermedad de Creutzfeldt- Jakob (CJD);

8) Trastornos intermediados por amiloides;

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

La invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/ o 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 cualquiera de las realizaciones 1) a 15).

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

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

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera con la que esté familiarizado cualquier experto en la técnica, (ver por ejemplo Remington, The Science y Practice of Pharmacy, 21a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica conjuntamente con materiales portadores sólidos o líquidos apropiados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, coadyuvantes farmacéuticos usuales.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o

trastorno mencionado en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de una de las realizaciones 1) a 15), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) en este texto debe interpretarse también como una referencia apropiada y oportuna a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula (I) se aplican, naturalmente, *mutatis mutandis* a sales y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos que a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con esta invención.

10 A menos que se use respecto a una temperatura, el término “aproximadamente” (o alternativamente “de alrededor de”) colocados antes de un valor numérico “X” se refiere en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X a X más 10 % de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X a X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “aproximadamente” (o alternativamente “de 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 a Y más 10 °C, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C. Además, el término “temperatura ambiente” (ta) tal como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

20 Siempre que se use la palabra “entre” para describir un intervalo numérico, debe interpretarse que los puntos finales del intervalo indicado están incluidos explícitamente en el intervalo. Por ejemplo, si un intervalo de temperatura está descrito entre 40 °C y 80 °C, significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si se define una variable como un entero de entre 1 y 4, significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

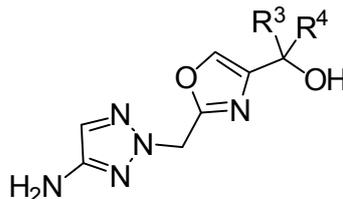
25 Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse mediante los procedimientos que se dan a continuación, en los Ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactivos o disolventes que se usen en particular, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica, mediante procedimientos de optimización rutinaria.

Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Q son tal como se han definido para la fórmula (I). Otras abreviaturas que se usan se definen en la sección experimental.

30 Las reacciones de alcoholes con cloruro de metanosulfonilo pueden dar como resultado la formación del cloruro respectivo o el derivado mesilato respectivo, dependiendo de las condiciones de reacción que se usen; es bien conocido en la materia que incluso pequeños cambios en dichas condiciones de reacción pueden tener influencia sobre el resultado de dichas reacciones; hay que tener en cuenta que normalmente ambos reactivos, el cloruro y el mesilato, podrían ser útiles como electrófilos en las reacciones discutidas a continuación.

A. Síntesis de productos finales

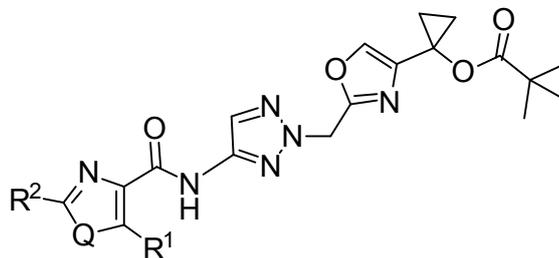
35 A. a) Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de aminas de estructura 1, mediante reacción con el cloruro de ácido carboxílico apropiado a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base, tal como Et_3N o DIPEA. El cloruro de ácido carboxílico apropiado puede prepararse a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, a partir del ácido carboxílico correspondiente de la estructura 6 por reacción con un reactivo tal como cloruro de oxalilo en presencia de DMF en un disolvente apropiado tal como tolueno. Alternativamente, las aminas de estructura 1 pueden acoplarse con el ácido carboxílico apropiado de estructura 6, usando condiciones de acoplamiento de amida, convencionales tales como EDC / HOBT / DMAP, o TBTU, o HBTU, o PyBOP en presencia de una base tal como DIPEA o Et_3N a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 (o una mezcla de CH_2Cl_2 y DMF) para proporcionar compuestos de fórmula (I).



Estructura 1

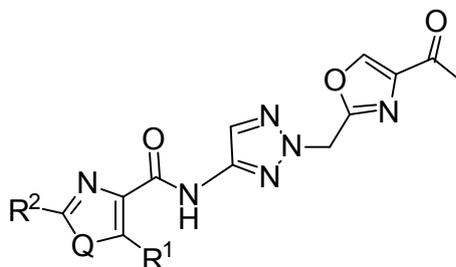
50 A.b) Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 y R^4 forman, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo ciclopropilo, pueden prepararse por reducción de un éster de estructura 2 al alcohol correspondiente bajo condiciones de reducción convencionales, usando un reactivo tal como DIBAL-H

en un disolvente tal como THF a una temperatura en un intervalo de desde aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta temperatura ambiente.



Estructura 2

- 5 A.c) Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 y R^4 representan ambos metilo, pueden prepararse mediante adición de un reactivo metilo de Grignard a una cetona de estructura 3 a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente (preferiblemente aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) en un disolvente tal como THF, o, alternativamente, por adición de un reactivo trialquil aluminio a una temperatura de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un disolvente tal como CH_2Cl_2 que proporciona el alcohol terciario correspondiente.

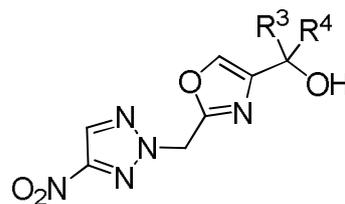


10

Estructura 3

B. Síntesis de compuestos intermedios

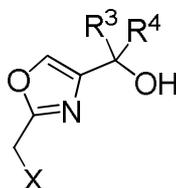
- 15 Los compuestos de estructura 1 pueden obtenerse a partir de compuestos de estructura 4 mediante reducción del grupo nitro, ya sea por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico tal como Pd/C, Pt/C o PtO_2 a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, en un disolvente apropiado, tal como MeOH o EtOH, o por reducción con un metal tal como hierro en una mezcla de disolventes tal como H_2O / EtOH en presencia de cloruro de amonio, a una temperatura en un intervalo de temperatura ambiente hasta aproximadamente $95\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Estructura 4

- 20 Los compuestos de estructura 4 pueden prepararse por reacción de compuestos de estructura 5 con 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles y col. Organic preparations y procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman J. Heterocycl. Chem. 8, 51-56, 1971) en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un disolvente tal como acetona o AcCN a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (con o sin adición de bromuro de tetrabutilamonio). Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como DMF, acetona o una mezcla de ambos a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

25



X = Cl o MsO

Estructura 5

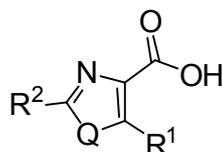
Los compuestos de estructura 5 en los que R³ y R⁴ representan metilo, pueden prepararse por adición de un reactivo metilo de Grignard a 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo (Organic Process Research & Development 2001, 5, 37-44) a una temperatura por debajo de temperatura ambiente (preferiblemente de aproximadamente -78 °C) en un disolvente, tal como THF, o, alternativamente, por adición de un reactivo de trialquil aluminio a una temperatura de aproximadamente 0 °C en un disolvente tal como CH₂Cl₂ para proporcionar el alcohol terciario correspondiente.

Alternativamente, los compuestos de estructura 4 en los que R³ y R⁴ representan metilo, pueden prepararse por adición de un reactivo metilo de Grignard a 1-(2-((4-nitro-2H-1,2,3-triacal-2-il) metil)oxazol-4-il)etanona (WO 2009/077990, página 105) a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, (preferiblemente aproximadamente -78 °C) en un disolvente tal como THF, o, alternativamente, por adición de un reactivo trialquilaluminio a una temperatura de aproximadamente 0 °C en un disolvente tal como CH₂Cl₂ para proporcionar el alcohol terciario correspondiente.

Los compuestos de estructura 2 pueden prepararse a partir de 2-(clorometil) oxazol-4-carboxilato de metilo (Organic Process Research & Development 2001, 5, 37-44) de acuerdo con la secuencia siguiente: a) formación del acetato por tratamiento con una mezcla de anhídrido acético y acetato de sodio en ácido acético a alrededor de 120 °C b) disociación del acetato usando metanolato de sodio c) protección del alcohol resultante mediante un grupo protector tal como TBDMS d) ciclopropanación por tratamiento con tetraisopropoxi titanio (IV) y bromuro de etil magnesio e) protección del alcohol terciario por tratamiento con cloruro de pivaloilo en piridina f) desprotección de TBDMS, usando TBAF en THF g) formación de mesilato por tratamiento con MsCl en presencia de trietilamina, h) acoplamiento con 4-nitro-2H-[1,2,3]triacal (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 de aproximadamente temperatura ambiente o 80 °C (con o sin adición de bromuro de tetrabutil amonio). Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como DMF, acetona o una mezcla de ambos a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 50 °C, i) reducción del grupo nitro, ya sea por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico tal como Pd/C, Pt/C o PtO₂ a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente en un disolvente apropiado tal como MeOH o EtOH, o por reducción con un metal tal como hierro en una mezcla disolvente tal como H₂O / EtOH en presencia de cloruro de amonio a una temperatura en un intervalo de temperatura ambiente hasta aproximadamente 95 °C, j) acoplamiento con el cloruro de ácido carboxílico apropiado, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente en un disolvente apropiado tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como base Et₃N o DIPEA. El cloruro de ácido carboxílico apropiado puede prepararse a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a partir del ácido carboxílico correspondiente de estructura 6, por reacción con un reactivo tal como cloruro de oxalilo en presencia de DMF en un disolvente apropiado tal como tolueno. Alternativamente, por acoplamiento con el ácido clorhídrico apropiado de estructura 6 usando condiciones convencionales de acoplamiento de amida, tales como EDC / HOBt / DMAP, o TBTU, o HBTU o PyBOP en presencia de una base tal como DIPEA o Et₃N a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente en un disolvente apropiado tal como CH₂Cl₂ (o una mezcla de CH₂Cl₂ y DMF).

Los compuestos de estructura 3 pueden prepararse haciendo reaccionar 1-(2-((4-amino-2H-1,2,3-triacal-2-il) metil) oxazol-4-il) etanona (WO 2009/077990, página 105) con el cloruro de ácido carboxílico apropiado a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente con un disolvente apropiado tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base tal como Et₃N o DIPEA. El cloruro de ácido carboxílico apropiado puede prepararse a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente del ácido carboxílico correspondiente de estructura 6, por reacción con un reactivo tal como cloruro de oxalilo en presencia de DMF en un disolvente apropiado tal como tolueno. Alternativamente, 1-(2-((4-amino-2H-1,2,3-triacal-2-il)metil)oxazol-4-il)etanona puede acoplarse con el ácido carboxílico apropiado de estructura 6 usando condiciones convencionales de acoplamiento amida tales como EDC / HOBt / DMAP, o TBTU, o HBTU o PyBOP en presencia de una base tal como DIPEA o Et₃N a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente en un disolvente apropiado tal como CH₂Cl₂.

Los ácidos de estructura 6 son comercialmente obtenibles, bien conocidos en la materia o preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2009/077990 (páginas 112 a 116) o de manera análoga.



Estructura 6

1-(2-((4-Nitro-2H-1,2,3-triacal-2-il)metil)oxazol-4-il)etanona (descrito en el documento WO 2009/077990) puede prepararse también por reacción de éster 4-acetil-oxazol-2-ilmetílico de ácido metanosulfónico (descrito en el

documento WO 2009/077990, página 105) con 4-nitro-2H-[1,2,3]triacal (T. E. Eagles y col. Organic preparations y procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman J. Heterocycl. Chem. 8, 51-56, 1971) en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un disolvente tal como acetona AcCN a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 80 °C (con o sin adición de bromuro de tetrabutil amonio). Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como DMF, acetona o una mezcla de ambos a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente o 50 °C.

Parte Experimental

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

	Ac	acetilo
10	AcCN	acetonitrilo
	AlMe ₃	trimetil aluminio
	ac.	acuoso
	COAD	enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias
	COLD	neumopatía
15	COPD	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	DAD	detector de disposición de diodos
	DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DIBAL-H	hidruro de di- <i>iso</i> -butil aluminio
20	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetil aminopiridina
	DMEM	medio de Eagle modificado por Dulbecco
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EA	acetato de etilo
25	CE ₅₀	concentración eficaz máxima media
	EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetil aminopropil)- <i>N'</i> -etil-carbodiimida
	ELSD	detección de dispersión de luz evaporativa
	eq.	equivalente(s)
	Et	etilo
30	Éter o Et ₂ O	éter dietílico
	Et ₃ N	triethylamina
	EtOH	etanol
	FC	cromatografía de columna evaporativa sobre gel de sílice
	FLIPR	lector de fluorescencia de placa de formación de imagen
35	FPRL1	receptor de formil-péptido de tipo 1
	GSH	glutatión
	h	hora(s)
	HBTU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
	BSS (Hank)	solución de sal equilibrada de Hank
40	hept	heptano
	VIH	virus de inmunodeficiencia humana
	HLM	microsomos hepáticos humanos
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de rendimiento elevado
45	IU	unidades internacionales
	CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masa
	lem	emisión de longitud de ondas
	lex	excitación de longitud de ondas
	Me	metilo
50	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	mM	milimolar
	μM	micromolar
	MS	espectrometría de masa
55	Ms	metanosulfonilo
	NADPH	fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina
	nm	nanómetro
	nM	nanomolar
	RMN	resonancia magnética nuclear
60	org.	orgánico
	<i>p</i>	<i>para</i>
	PG	grupo protector
	PTFE	politetrafluor etileno

	PyBOP	hexafluor-fosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
	Sal de Rochelle	potasio tartrato sódico
	RCP	pureza radioquímica
5	Fr	factor de retención
	rpm	rotación por minuto
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	SDS	dodecil sulfato de sodio
	sol.	solución
10	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butil amonio
	TBDMS	<i>tert</i> -butil-dimetil-sililo
	TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
15	TLC	cromatografía de capa delgada
	t_R	tiempo de retención
	UV	ultra violeta
	Vis	visible

I Química

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

La cromatografía en capa fina analítica (TLC) se llevó a cabo con placas de 0,2 mM: Merck, Gel de sílice 60 F₂₅₄. La cromatografía en capa fina preparativa (TLC) se llevó a cabo con placas de 0,2 o 0,5 mM: Merck, Gel de sílice 60 F₂₅₄. La detección se llevó a cabo con UV o con una solución de KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g), NaOH 5 % (3 ml) y H₂O (300 ml) con calentamiento subsiguiente.

La cromatografía de columna evaporativa (FC) y filtración se llevaron a cabo 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, NH₄OH o mezclas de los mismos.

30 Condiciones de CL-EM 10. (si no se indica lo contrario): Analítica: Dionex HPG-3000, Bomba Binaria MS: Thermo MSQ MS, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: Polymer Lab ELS 2100. Columna: Ascentis Express C18 2,7 mM, 2,1x30 mM ID de Sigma-Aldrich, termóstato en compartimiento Dionex TCC-3000. Eluyentes: A: H₂O + 0,05 % NH₄OH + 2 % AcCN; B: AcCN. Método Gradiente: 5 % B → 95 % B durante 2,00 min. Fluidez: 1,8 ml/min. Detección: UV/Vis y/ o ELSD, y MS, t_R se dan en min.

35 Condiciones CL-EM 02 (si no se indica lo contrario): Analítica: Termo Finnigan MSQ Plus MS con Agilent 1100 Bomba Binaria y DAD. Columna: Zorbax SB-AQ 5 mM, 4,6x50 mM ID de Agilent Technologies. Eluyentes: A: H₂O + 0,04 % TFA; B: AcCN; Gradiente: 5 % B → 95 % B durante 1 min. Fluidez: 4,50 ml/min. Detección: UV/Vis y/ o ELSD, y MS, t_R se dan en min.

40 Condiciones CL-EM 04 (si no se indica lo contrario): Analítica: Dionex P680, MS: Thermo MSQ Plus, DAD: Agilent G1315A, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Waters XBridge C18 5 mM, 4,6x50 mM. Eluyentes: A: agua/ NH₃ ([NH₃]=13 mmoles); B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5 % B → 95 % B durante 0,75 min. Fluidez: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/ o ELSD, y MS, t_R se da en min.

45 Condiciones CL-EM 06 (si no se indica lo contrario): Analítica. Bomba: Dionex HPG-3200RS, MS: Termo MSQ Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Atlantis T3 5 μM, 4,6x30 mM ID de Waters, termóstato (40 °C) en el compartimiento Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H₂O + 0,04 % TFA; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: 5 % B → 95 % B durante 1,00 min. Fluidez: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/ o ELSD, y MS, t_R se dan en min.

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

50 RMN: *Bruker Avance 400* (400 MHz); *Varian Mercury 300* (300 MHz); los desplazamientos químicos se dan en ppm con relación al disolvente que se usa; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, p = pentuplete, hex = hexteto, hept = hepteto, m = multiplete, br = amplio, las constantes de acoplamiento se dan en Hz.

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

Procedimientos generales

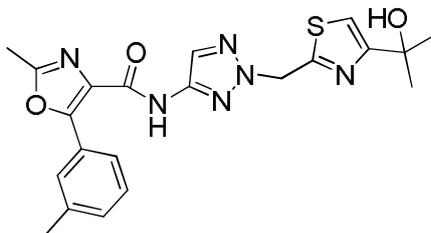
55 **Procedimiento general 1 (GP1): Acoplamiento de amida:**

En un matraz provisto de una barra agitadora magnética bajo atmósfera inerte (N₂), se trató el ácido deseado (1,5 eq), consecutivamente con a) 2-(2-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)propan-2-ol (0,1 mmol, 1,0 eq.) 0,4 M en una mezcla de 4 a 1 de CH₂Cl₂/DMF (0,25 ml), b) una mezcla de HOBT (2,0 eq.), DMAP (0,25 eq.) y DIPEA (2,0 eq) en CH₂Cl₂ (0,25 ml) y c) EDC·HCl (1,5 eq) en CH₂Cl₂ (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 12 h a temperatura ambiente. La solución resultante se cargó en una jeringa que contenía HM-N insoluto (tierra de diatomeas de International Sorbent Technology) (800 mg) acondicionada con agua (0,6 ml) y se lavó la jeringa con CH₂Cl₂ (5 × 1 ml). El disolvente fue removido bajo presión reducida. La purificación con HPLC preparativa proporcionó el material deseado.

Síntesis de los Compuestos de Referencia

10 Compuesto de Referencia 1:

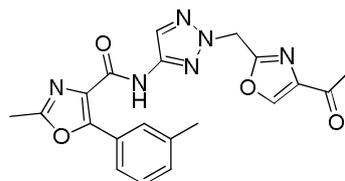
***N*-(2-((4-(2-Hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(*m*-tolil)oxazol-4-carboxamida:**



En un matraz de fondo redondo secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de *N*-(2-((4-acetiltiazol-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(*m*-tolil)oxazol-4-carboxamida (ejemplo 75 de WO 2009/077990; 50 mg, 0,12 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,1 ml) se trató a 0 °C con AlMe₃ (0,3 ml de una solución 1,0 M en heptano, 0,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml). Luego se agregó HCl 1 N (5 ml). Se separaron las capas y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (1:1 hept-ÉA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro: TLC: fr (1:1 hept-ÉA) = condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,88 min, [M+H]⁺ = 438,94.

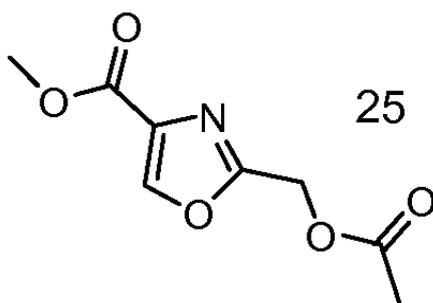
Síntesis de compuestos intermedios

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



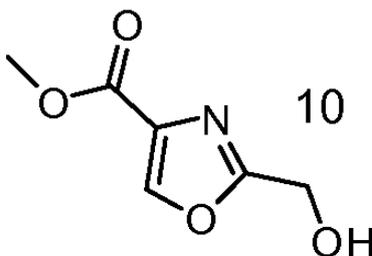
En un matraz de fondo redondo secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de ácido 2-metil-5-(*m*-tolil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990) (1,38 g, 6,33 mmoles) en tolueno seco (63 ml) se trató con DMF (0,02 ml, 0,3 mmol) seguido de cloruro de oxalilo (0,84 ml, 9,50 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. Luego el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El cloruro ácido resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (23 ml) y se agregó por goteo a una solución de 1-(2-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)etanona (WO 2009/077990) (1,31 g, 6,33 mmoles) y DIPEA (3,3 ml, 18,99 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se extrajo el disolvente bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (4:6 hept-ÉA) proporcionó el compuesto del título, que fue recristalizado a partir de EtOH caliente, para proporcionar un sólido blanco: TLC: fr (4:6 hept-ÉA) = 0,35. Condiciones de CL-EM 02: t_R = 0,99 min, [M+H]⁺ = 407,22.

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



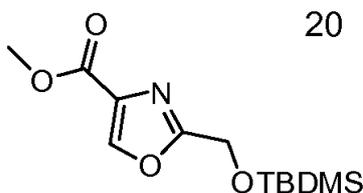
5 En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), una solución de 2-(clorometil) oxazol-4-carboxilato de metilo (Organic Process Research & Development 2001, 5, 37-44) (20,00 g, 113,91 mmol) en ácido acético (80 ml) se trató con anhídrido acético (8,0 ml) seguido de acetato de etilo (39,72 g, 484,14 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 h. Se agregó EA (400 ml) a temperatura ambiente y la suspensión se neutralizó con carbonato de sodio acuoso. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EA (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Condiciones de CL-EM 06: $t_R = 0,48$ min, $[M+H]^+ = 200,41$.

10 **2-(Hidroxi metil)oxazol-4-carboxilato de metilo:**



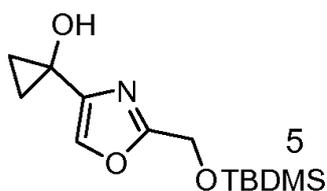
15 En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), se agregó (1,32 g, 57,42 mmoles) en porciones, a MeOH (145 ml). Luego se agregó 2-(acetoximetil)oxazol-4-carboxilato de metilo (23,30 g, 116,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Luego se agregó. NH_4Cl acuoso saturado (760 ml) y la mezcla se extrajo con EA (2 x 760 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco: TLC: fr (9:1 hept-EA) = 0,33. Condiciones CL-EM-06: $t_R = 0,31$ min, $[M+H]^+ = 158,15$.

2-(((*tert*-butil dimetilsilil)oxi)metil)oxazol-4-carboxilato de metilo:



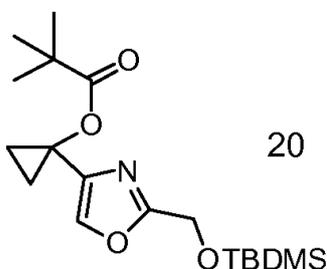
20 En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), una solución de 2-(hidroxi-metil)oxazol-4-carboxilato de metilo (12,00 g, 76,37 mmoles) en THF (360 ml) se trató con imidazol (10,40 g, 152,75 mmol) seguido de cloruro de *tert*-butil dimetilsililo (23,02 g, 152,75 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se agregaron EA (360 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (360 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (360 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (7:3 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco: TLC: fr (7:3 hept-EA) = 0,44. Condiciones. CL-EM-06: $t_R = 0,98$ min, $[M+H]^+ = 272,38$.

1-(2-(((*tert*-Butil dimetilsilil)oxi)metil)oxazol-4-il)ciclopropanol:



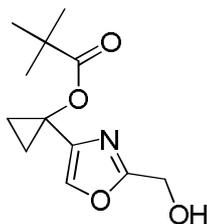
En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), una solución de 2-(((*tert*-butil dimetilsilil)oxi)metil)oxazol-4-carboxilato de metilo, (3,00 g, 11,05 mmoles) en THF (110 ml) se trató con tetraisopropoxi titanio (IV) (3,27 ml, 11,05 mmoles). A la solución resultante y bajo temperatura ambiente, se agregó durante 30 minutos a través de una bomba con jeringa, bromuro de etil magnesio (18,4 ml de una solución 3 M en éter, 55,27 mmoles) y la solución resultante se agitó durante 3 h. Se agregaron EA (100 ml) y HCl 1 N (50 ml). Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EA (2×100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml), salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (4:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: fr (4:1 hept-EA) = 0,28. Condiciones CL-EM 06: $t_R = 0,92$ min, $[M+H]^+ = 270,41$.

Pivalato de 1-(2-(((*tert*-Butil dimetilsilil)oxi)metil)oxazol-4-il)ciclopropilo:



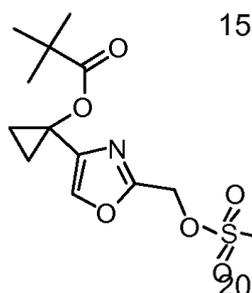
En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), una solución de 1-(2-(((*tert*-butilo dimetilsilil)oxi)metil)oxazol-4-il)ciclopropanol (509 mg, 1,89 mmol) en puridina (2,0 ml) se trató con cloruro de pivaloilo (0,28 ml, 2,27 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , (10 ml) seguido de EA (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de $CuSO_4$ (2×15 ml) seguido de salmuera (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se eliminaron los disolventes bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (9:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro: TLC: fr (9:1 hept-EA) = 0,35. Condiciones 06 CL-EM-: $t_R = 1,19$ min, $[M+H]^+ = 354,18$.

Pivalato de 1-(2-(Hidroximetil)oxazol-4-il)ciclopropilo:



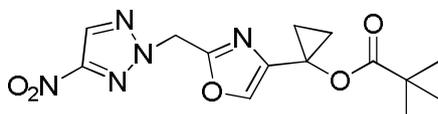
En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética bajo atmósfera inerte (N_2), una solución de pivalato de 1-(2-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-4-il)ciclopropilo (450 mg, 1,27 mmoles) en THF, (13,0 ml) a $0^\circ C$ se trató con TBAF (2,55 ml de una solución 1 M en THF, 2,55 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EA (30 ml), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó consecutivamente con solución acuosa saturada de NH_4Cl y salmuera. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (1:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro: TLC: fr (1:1 hept-EA) = 0,29. Condiciones CL-EM 06: $t_R = 0,69$ min, $[M+H]^+ = 240,11$.

Pivalato de 1-(2-(((Metilsulfonil)oxi)metil)oxazol-4-il)ciclopropilo:



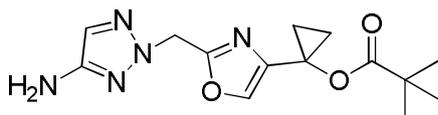
En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), una solución de pivalato de 1-(2-(hidroximetil)oxazol-4-il)ciclopropilo (288 mg, 1,20 mmol) a 0 °C en CH_2Cl_2 (12,0 ml) se trató con Et_3N (0,22 ml, 1,57 mmol) seguido de DMAP (15 mg, 0,12 mmol). Luego se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (0,11 ml, 1,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó agua, (5 ml), las capas se separaron y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Condiciones CL-EM 06: $t_R = 0,84$ min, $[M+H]^+ = 318,19$.

Pivalato de 1-(2-((4-Nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)ciclopropilo:



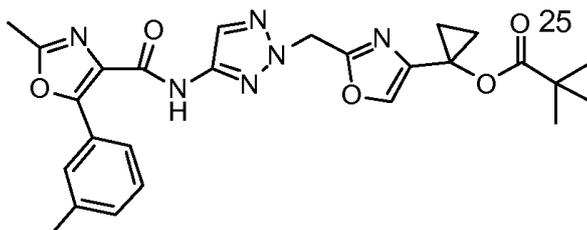
En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2), una solución de pivalato de 1-(2-(((metilsulfonil)xi)metil)oxazol-4-il) ciclopropilo (400 mg, 1,26 mmol) en DMF (3,0 ml) se agregó a una solución de 1,4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles y col. Organic preparations and procedures 2 (2), 117-119, 1970; P. N. Neuman J. Heterociclyl. Chem. 8, 51-56, 1971) (1,80 g de una solución al 8 % en DMF, 1,26 mmol) en DMF (3,0 ml) pretratado durante 30 min con DIPEA (0,43 ml, 2,53 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Se agregaron agua (20 ml), seguido de EA (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 × 10 ml), se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (7:3 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: TLC: fr (7:3 hept-EA) = 0,34. Condiciones CL-EM-: $t_R = 0,91$ min, $[M+H]^+ = 336,22$.

Pivalato de 1-(2-((4-Amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)ciclopropilo



En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética, y bajo atmósfera inerte (N_2), una mezcla de pivalato de 1-(2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)ciclopropilo (150 mg, 0,45 mmol), hierro en polvo (76 mg, 1,34 mmol) y NH_4Cl (121 mg, 2,24 mmoles) en una mezcla de EtOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml), se agitó a 85 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH_2Cl_2 (5,0 ml) seguido de NaOH 1 N (5,0 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se extrajeron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Condiciones CL-EM-06: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 306,04$.

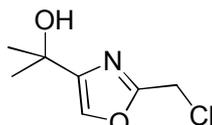
Pivalato de 1-(2-((4-(2-metil-5-(m-tolil)oxazol-4-carboxamido)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)ciclopropilo:



En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N_2),

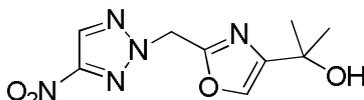
una mezcla de ácido 2-metil-5-(*m*-tolil) oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990) (92 mg, 0,42 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se trató consecutivamente con DMAP (13 mg, 0,11 mmol), HOBT (69 mg, 0,51 mmol), EDC·HCl (203 mg, 1,06 mmol) y DIPEA (0,29 ml, 1,69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de pivalato de 1-(2-((4-amino-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)ciclopropilo (129 mg, 0,42 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Luego la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml), se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente fue removido bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (2:1 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma blanca: TLC: fr (2:1 hept-EA) = 0,25. Condiciones de CL-EM 06: t_R = 1,10 min, [M+H]⁺ = 505,37.

10 2-(2-(Clorometil)oxazol-4-il)propan-2-ol:



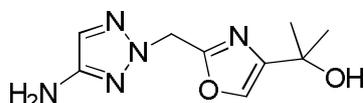
En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo (Organic Process Research & Development 2001, 5, 37-44) (13,00 g, 74,04 mmoles) en THF (433 ml) se trató por goteo a 0 °C con cloruro de metil magnesio (51,8 ml de una solución 3,0 M en THF, 155,49 mmoles) y la solución de color naranja resultante se agitó durante 1,5 h a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl (300 ml). Se extrajo con EA (3 × 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml) se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente fue removido bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (6:4 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: TLC: fr (6:4 hept-EA) = 0,24. Condiciones de CL-EM-06: t_R = 0,49.

2-(2-((4-Nitro-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)propan-2-ol:



En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de 2-(2-(clorometil) oxazol-4-il)propan-2-ol (1,32 g, 7,51 mmoles) en DMF (22,0 ml se agregó a una solución de 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) (12,84 g de una solución al 8 % en DMF, 9,01 mmoles) en DMF (22,0 ml) pretratada durante 30 minutos con DIPEA (2,57 ml, 15,01 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Se agregó agua (60 ml), seguido de EA (60 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 × 60 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (4:6 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja: TLC: fr (4:6 hept-EA) = 0,30. Condiciones CL-EM 06: t_R = 0,55 min.

2-(2-((4-Amino-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)propan-2-ol:



En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una mezcla de 2-(2-((4-nitro-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)propan-2-ol (2,40 g, 10,75 mmoles), hierro en polvo (1,82 g, 32,25 mmoles) y NH₄Cl (2,90 g, 53,76 moles) en una mezcla de EtOH (70 ml) y agua (35 ml) se agitó a 85 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó CH₂Cl₂ (110 ml) seguido de NaOH 1 N (65 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. Condiciones de CL-EM 06: t_R = 0,35 min; [M+H]⁺ = 224,00.

Preparación de Ejemplos

Ejemplo 1:

45 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-ilo}-amida del ácido 2-metil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico :

En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte

(N₂), una solución de *N*-(2-((4-acetiloxazol-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-5-(*m*-tolil)oxazol-4-carboxamida (622 mg, 1,53 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) se trató a 0 °C con AlMe₃ (2,3 ml de una solución 2,0 M en heptano, 4,6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml).
 5 Luego se agregó HCl 1 N (10 ml) Las capas se separaron, y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo con FC (3:7 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco: TLC: fr (3:7 hept-EA) = 0,28. Condiciones de CL-EM 06: t_R = 0,85 min, [M+H]⁺ = 423,17.

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

En un matraz de fondo redondo, secado a llama, provisto de una barra agitadora magnética y bajo atmósfera inerte (N₂), una solución de pivalato de 1-(2-((4-(2-metil-5-(*m*-tolil)oxazol-4-carboxamido)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)oxazol-4-il)ciclopropilo (70 mg, 0,14 mmol) en THF (1,4 ml) se trató a 0 °C con DIBAL-H (0,7 ml de una solución 1 M en THF, 0,70 mmol) y la solución resultante se agitó durante 3,5 h. a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa de tierra de diatomeas (14 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA (14 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC (4,6 hept-EA) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: TLC: fr (4:6 hept-EA) = 0,30. Condiciones de CL-EM-06: t_R = 0,86 min, [M+H]⁺ = 421,22

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

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-feniloxazol-4-carboxílico (comercialmente obtenible). Condiciones de CL-EM-10: t_R = 0,95 min, [M+H]⁺ = 395,12.

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

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(4-fluorofenil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077 página 114). Condiciones CL-EM-10: t_R = 0,99 min, [M+H]⁺ = 413,08.

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

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 113). Condiciones CL-EM 10: t_R = 1,22 min, [M+H]⁺ = 477,02.

Ejemplo 6:**{2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(3-metoxifenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 112). Condiciones CL-EM-10: t_R = 1,06 min, [M+H]⁺ = 439,08.

Ejemplo 7:**{2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:**

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(3-clorofenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 113). Condiciones CL-EM-10: t_R = 1,18 min, [M+H]⁺ = 443,02.

Ejemplo 8:**{2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il)-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico:**

Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(3-clorofenil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 114).

Condiciones de CL-EM 10: $t_R = 1,08$ min, $[M+H]^+ = 429,02$.

Ejemplo 9:

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

- 5 Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(3-metoxipropil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 114). Condiciones de CL-EM 10: $t_R = 0,98$ min, $[M+H]^+ = 425,09$.

Ejemplo 10:

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

- 10 Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 2-metil-5-feniloxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 113). Condiciones de CL-EM 10: $t_R = 1,04$ min, $[M+H]^+ = 409,13$.

Ejemplo 11:

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

- 15 Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(3-flúor-fenil)tiazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 115). Condiciones de CL-EM 10: $t_R = 0,97$ min, $[M+H]^+ = 429,03$.

Ejemplo 12:

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

- 20 Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 2-metil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 113). Condiciones de CL-EM 10: $t_R = 1,26$ min, $[M+H]^+ = 493,04$.

Ejemplo 13:

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

- 25 Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(3-flúor-fenil)-2-metiloxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 112). Condiciones de CL-EM 10: $t_R = 1,9$ min, $[M+H]^+ = 427,08$.

Ejemplo 14:

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

- 30 Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 5-(*m*-tolil)oxazol-4-carboxílico (WO 2009/077990, página 114). Condiciones de CL-EM 10: $t_R = 1,05$ min, $[M+H]^+ = 409,09$.

Ejemplo 15:

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

- 35 Sintetizado de acuerdo con GP1 usando ácido 2-ciclopropil-5-(*m*-tolil)oxazol-4-carboxílico (preparado tal como para ácido 2-ciclopropil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico en el documento WO 2009/077990, página 114, pero a partir de 3-oxo-3-(*m*-tolil)propanoato) de etilo. Condiciones de CL-EM 10: $t_R = 1,29$ min, $[M+H]^+ = 449,1$.

II. Ensayos biológicos

Ensayo in vitro

- 40 La actividad agonista del receptor ALX de los compuestos de fórmula (I) se determina de acuerdo con el procedimiento experimental siguiente:

Procedimiento experimental:

Mediciones de calcio intracelular:

Las células que expresan el receptor humano recombinante ALX receptor y la proteína G α 16 (HEK293-hALXR-

5 $G\alpha_{16}$) se cultivaron hasta una confluencia del 80 % en un medio de crecimiento (GM). Se desprendieron las células de las placas de cultivo con un tampón de disociación de células (Invitrogen, 13151-014), y se recogieron por centrifugación a 1.000 rpm a temperatura ambiente durante 5 min en tampón de ensayo (AB) (partes iguales de BSSL de Hank (Gibco, 14065-049) y DMEM sin Rojo Fenol (Gibco, 11880-028)). Después de 60 min de incubación a 37 °C bajo 5 % de CO₂ en AB suplementado con 1 μ M de Fluo-4 (AM) (Invitrogen, F14202) y 20 HEPES mM (Gibco, 15630-056), las células se lavaron y se resuspendieron en AB. Luego se sembraron en placas de ensayo FLIPR de 384 pocillos (Greiner, 781091) a 50.000 células en 70 μ l por receptáculo y se sedimentaron por centrifugación a 1'000 rpm durante 1 min. Se prepararon soluciones de carga de compuestos de ensayo a una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyeron en forma seriada en AB hasta las concentraciones requeridas para la activación de las curvas de respuesta a la dosis. Se usó WKYMVm (Phoenix Peptides) como agonista de referencia. Un instrumento FLIPR Tetra (Molecular Devices) operó de acuerdo con las instrucciones convencionales del fabricante, agregando 4 μ l de compuestos de ensayo disueltos en 10 mM en DMSO y diluido antes del experimento en tampón de ensayo para obtener la concentración final deseada. Los cambios de fluorescencia fueron monitoreados antes y después de la adición de compuestos de ensayo a λ_{ex} =488 nm y λ_{em} =540 nm. Los valores del pico de emisión por arriba del nivel de base, después de la adición de compuestos, fueron exportados después de sustracción de la línea de base. Los valores fueron normalizados hasta un control de alto nivel (compuesto WKYMVm, concentración final de 10 nM) después de la sustracción del valor de línea de base (adición AB).

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

20

Tabla 1

Compuesto	CE ₅₀ [nM]
Ejemplo 1: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico	11,8
Ejemplo 2: {2-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico	7,6
Ejemplo 3: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico	8,0
Ejemplo 4: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(4-flúor-fenil)-oxazol-4-carboxílico	51,0
Ejemplo 5: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico	21,7
Ejemplo 6: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	12,7
Ejemplo 7: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	10,1
Ejemplo 8: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico	17,8

(continuación)

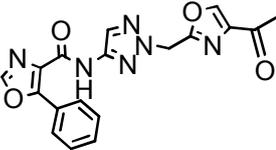
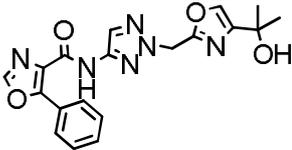
Compuesto	CE ₅₀ [nM]
Ejemplo 9: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico	17,2
Ejemplo 10: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico	10,3
Ejemplo 11: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-flúor-fenil)-tiazol-4-carboxílico	82,3
Ejemplo 12: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico	32,3
Ejemplo 13: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-flúor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico	13,2
Ejemplo 14: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico	11,3
Ejemplo 15: {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico	52,9

Resultados de ensayo comparativos

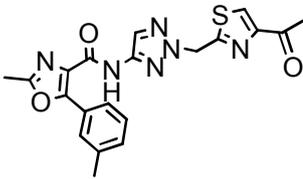
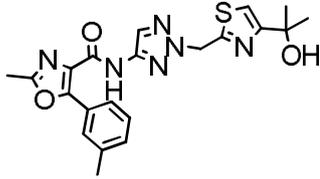
- 5 Se descubrió, de manera sorprendente, que los alcoholes terciarios demostraban una elevada actividad como agonistas del receptor ALX, únicamente en caso de estar, de acuerdo con la fórmula (I), fijados en la posición 4- de un radical oxazol-2-ilo. Otros derivados heteroarilo de alcohol terciario ensayados, fueron significativamente menos activos. Esto es en contraste con los derivados acetilo descritos en el documento WO 2009/077990 que demostraron actividades altas para una variedad de grupos heteroarilo diferentes (tabla 2, valores de CE₅₀ de las mediciones de calcio intracelular).

10

Tabla 2 (actividades agonistas medidas en el ensayo descrito anteriormente).

compuesto comprendido en la fórmula (I) del documento WO 09/077990	CE ₅₀ [nM]	compuestos hidroxilados	CE ₅₀ [nM]
 <p>(ejemplo 91)</p>	0,7	 <p>(ejemplo 3)</p>	8,0

(continuación)

compuesto comprendido en la fórmula (I) del documento WO 09/077990	CE ₅₀ [nM]	compuestos hidroxilados	CE ₅₀ [nM]
 <p>(ejemplo 75)</p>	2,2	 <p>(compuesto de referencia 1)</p>	245

Ensayo para fijación covalente entre metabolitos reactivos y proteínas, usando microsomas de hígado humano

5 El objetivo del ensayo de fijación covalente descrito es el de determinar la cantidad de fijación covalente entre los metabolitos reactivos y las proteínas de microsomas de hígado humano (HLM) por hora, después de incubación en presencia de un sistema regenerador NADPH. El régimen de fijación covalente medida, se expresa en pmoles de equivalente de droga fijada / mg de proteína/ h. Es una ventaja bien conocida, si los compuestos tienen baja tendencia a fijarse covalentemente a las proteínas.

10 Incubación

Los compuestos radiomarcados (³H o ¹⁴C) fueron incubados en una concentración de 10 μM en una única placa de 96 receptáculos con 1,0 mg/ml de microsomas de hígado humano en 0,1 M de tampón de fosfato (pH 7,4). Con tal propósito, un volumen de 2,5 μl de solución de carga 1 mM preparado en el disolvente respectivo (etanol), se agregó hasta un volumen final de 250 μl. Las incubaciones se llevaron a cabo en ausencia o presencia del sistema de regeneración NADPH con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (20 IU/ml de deshidrogenasa, 25 μl con 11 mM de sal de sodio NADP, 100 mM de glucosa-6-sal disódica de fosfato, 100 mM de MgCl₂ en tampón Tris 0,1 M, pH 7,4) y adicionalmente en ausencia o presencia de 5 mM de GSH para atrapar compuestos intermedios reactivos. Un valor inicial en blanco sin NADPH sin incubación fue también determinante para la determinación de fijación rápida no específica. Las reacciones se iniciaron por adición de 25 μl de un sistema regenerador de NADPH y terminaron después de una hora por adición de 200 μl de la mezcla de incubación en una placa de filtro PTFE hidrofóbica de 96 receptáculos profundos solvintert de multidetección (Millipore, MUG, Suiza) que contiene 260 μl de acetonitrilo helado. La precipitación de proteínas microsomales se completó por sacudimiento de 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 filtrados fueron separados por centrifugación a 1800 g durante 20 min a 10 °C. El granulado de proteínas se lavó para remover la fijación no específica con 800 μl de metanol/ 0,1 % de ácido sulfúrico (v/v) por centrifugación a 1500 g, 10 °C y 2 min. La etapa de lavado se repitió seis veces. El granulado de proteína lavado se redisolvió por adición de 500 μl de 0,1 % (p/v) NaOH / 1 % (p/v) SDS acuoso. La placa de filtro se sacudió a 400 rpm durante 5 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 proteína se combinaron.

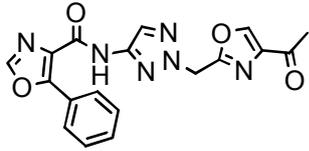
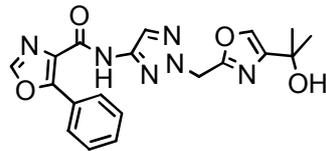
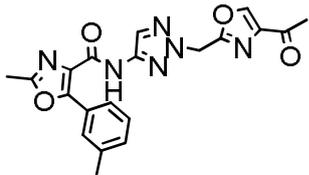
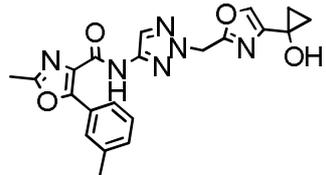
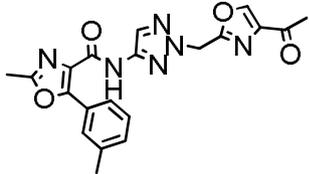
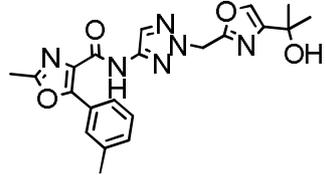
35 Para la determinación de la radioactividad total, una alícuota de 400 μl de solución de proteína se mezcla con 4 ml de cóctel de centelleo líquido (Irga Safe plus, Perkin Elmer, Zúrich, Suiza) y se analizó usando un analizador de centelleo líquido Tricarb 2300 TR (Perkin Elmer) con corrección de luminiscencia y corrección de apagado en línea mediante un standard externo (¹³³Ba). Para la determinación del contenido de proteína total, se analizó una alícuota de 20 μl de solución de proteína usando el equipo de ensayo de proteína BCA (Perbio Science Switzerland SA, Lausanne, Suiza). La cantidad de fijación covalente a proteínas microsomales, se calculó de la manera siguiente: División de la cantidad determinada de droga unida equivalente con NADPH (base deducida por la cantidad de droga unida equivalente sin NADPH) por la cantidad calculada de proteína del granulado de proteína lavado redisoluelto en cada receptáculo, proporciona la cantidad de droga fijada equivalente en pmoles/ mg de proteína por hora.

Ensayo de estabilidad en plasma

Plasma de rata o humano ajustado a pH 7,4 con ácido láctico o hidróxido de amonio, se equilibró a 37 °C bajo sacudimiento orbital en una incubadora que contenía 5 % de CO₂. La reacción se inició por adición de 1 μM de compuestos (1 μl de 1 mM de solución de carga en DMSO en 999 μl de plasma) Al comienzo y después de 30 min,

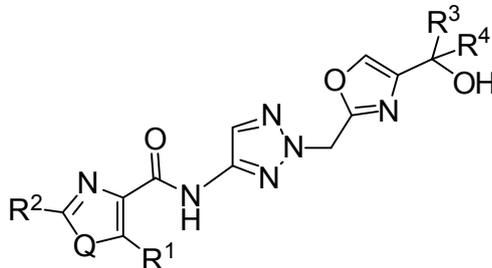
5 1 h, 2 h, 4 h, 6 h y 24 h, alícuotas (30 µl) fueron transferidos en una placa de 96 receptáculos que contenían 90 µl de MeOH depositados sobre hielo para interrumpir la reacción. Después de vórtice durante 20 minutos a 1400 rpm en una termomezcladora Eppendorf las placas fueron centrifugadas a 3220 g durante 20 min a 4 °C y los sobrenadantes fueron analizados con CL-EMMS. Se prepararon muestras de calibración en plasma que contenían 0,1 % de diclorvos y se analizaron en paralelo para las muestras de incubación para permitir la cuantificación. Luego se calcularon las semividas en horas.

Los resultados siguientes se han obtenido usando el ensayo de estabilidad de plasma tal como se describió anteriormente:

compuesto comprendido en la fórmula (I) del documento WO 09/07799	especies	estabilidad en plasma $t_{1/2}$ [h]	compuesto de fórmula (I)	especies	estabilidad en plasma $t_{1/2}$ [h]
 (ejemplo 91)	ser humano rata	8,4 2,8	 (ejemplo 3)	humana rata	>24 >24
 (ejemplo 2)	ser humano rata	3,6 4,1	 (ejemplo 2)	humana rata	>24 >24
 (ejemplo 1)	ser humano rata	3,6 4,1	 (ejemplo 1)	humana rata	>24 >24

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



5 (I)

en la que

R^1 representa fenilo, el cual está no sustituido o mono sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_2) o fluoroalcoxi (C_1-C_2);

R^2 representa hidrógeno, metilo o ciclopropilo,

10 R^3 y R^4 representan ambos metilo; o R^3 y R^4 forman, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo ciclopropilo; y

Q representa O, o S;

o una sal de dicho compuesto.

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

15 R^1 representa fenilo el cual está no sustituido o mono-sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_2) o fluoroalcoxi (C_1-C_2);

R^2 representa hidrógeno o metilo;

20 R^3 y R^4 representan ambos, metilo; o R^3 y R^4 forman, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo ciclopropilo; y

Q representa O;

o una sal de dicho compuesto.

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

R^1 representa fenilo el cual está no sustituido o está mono-sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4); o una sal de dicho compuesto.

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

en el que en el caso en que R^1 representa un grupo fenilo monosustituido, dicho grupo fenilo está sustituido en posición meta;

o una sal de dicho compuesto.

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

30 en el que R^2 representa hidrógeno o metilo;

o una sal de dicho compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

en el que R^3 y R^4 representan ambos metilo;

o una sal de dicho compuesto.

35 7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

en el que R^3 y R^4 forman, conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo ciclopropilo;

o una sal de dicho compuesto.

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

Q representa O;

40 o una sal de dicho compuesto.

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

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

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

- oxazol-4-carboxílico
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico
 5 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(4-flúor-fenil)-oxazol-4-carboxílico
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico
 10 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico
 15 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-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-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-flúor-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 20 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-(3-flúor-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico;
 25 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico y
 {2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-ilmetil]-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il}-amida del ácido 2-ciclopropil-5-*m*-tolil-oxazol-4-carboxílico;
 o una sal de dicho compuesto.
10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
 30
11. Una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.
12. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la manufactura de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales intermediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades intermedias por priones y trastornos intermediados por amiloides; y para la modulación de respuestas inmunitarias.
 35
13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales intermediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades intermediadas por priones y trastornos intermediados por amiloides; y para la modulación de respuestas inmunitarias.
 40
 45