



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2649068 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.04.20
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.10.29
(86)	Europeisk søknadsnr	11804810.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.12.06
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.10.16
(30)	Prioritet	2010.12.07, WO, PCT/IB10/055616
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Actelion Pharmaceuticals Ltd., Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	BUR, Daniel, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits CORMINBOEUF, Olivier, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits CREN, Sylvaine, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits GRISOSTOMI, Corinna, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits LEROY, Xavier, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Oksazolyl-metyleter-derivater som ALX-reseptoragonister
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2009/077990

Tittel: OKSAZOLYL-METYLETER-DERIVATER SOM ALX-RESEPTORAGONISTER**Beskrivelse**

5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater med formelen (I) og deres anvendelse som farmaka. Oppfinnelsen vedrører også beslektede aspekter inklusiv fremgangsmåter for fremstillingen av forbindelsene, farmasøytiske sammensetninger inneholdende én eller flere forbindelser med formelen (I) og spesielt deres anvendelse som ALX-
10 reseptoragonister.

ALXR (alias Lipoksin A4-reseptor, FPRL1, FPR2; beskrevet i WO2003/082314 som nukleotidsekvens SEQ ID NO:1 og aminosyresekvens SEQ ID NO:2) er et medlem av den G-proteinbundne reseptorfamilien. ALXR ble funnet å mediere
15 kalsiummobilisering som respons på høy konsentrasjon av formyl-metionin-leucyl-fenylalanin-peptidet. En lipidmetabolitt, lipoksin A4 (LXA4), og dens analoger, ble videre funnet å binde ALXR med høy affinitet og øke arakidonsyreproduksjonen og G-proteinaktivering i ALXR-transfekterte celler (Chiang *et al.*, Pharmacol. Rev., 2006, 58, 463–487). Virkningene av
20 LXA4 har blitt evaluert i en rekke dyremodeller for sykdommer, og LXA4 ble vist å ha potente antiinflammatoriske og pro-oppløselige aktiviteter. Sykdomsmodellene hvor LXA4, eller derivater, eller stabile analoger, viste *in vivo*-aktiviteter, er for eksempel dermal inflammasjon, dorsal luftlomme, iskemi/reperfusjonsskade, peritonitt, kolitt, mesangioproliferativ nefritt, plevritt, astma, cystisk fibrose, sepsis, korneal skade, angiogenese,
25 periodontitt, karragenan-indusert hyperalgesi og transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) (Schwab and Serhan, Current Opinion in Pharmacology, 2006, 414–420). ALXR ble også identifisert som en funksjonell reseptor av en rekke peptider, inkludert et fragment av prion-proteinet, et peptid avledet fra gp120
30 av den humane immunsviktvirus (HIV)-1_{LAI}-stammen, og amyloid-beta 1-42 (Ab42) (gjennomgåelse finnes i Le *et al.*, Protein Pept Lett., 2007, 14, 846–853), og har blitt foreslått å delta i patogenesen av Alzheimers sykdom (AD) på flere avgjørende måter (Yazawa *et al.*, FASEB J., 2001, 15, 2454–2462).

Aktivering av ALXR på makrofager og mikrogliaceller initierer en G-proteinmediert signaleringskaskade som øker retningsavhengig cellemigrering, fagocytose og mediatorfrigivelse. Disse hendelsene kan representere rekrutteringen av mononukleære celler i nærheten av senile
5 plakk i de syke områdene av AD-hjerne hvor Ab42 overproduseres og akkumuleres. Selv om akkumulering av leukocytter på steder med vevsskade kan anses som en medfødt vertsrespons beregnet på clearance av skadelige middel, frigir aktiverte mononukleære fagocytter også en rekke stoffer slik som superoksidanioner som kan være toksiske for nevroner. Følgelig kan
10 ALXR mediere proinflammatoriske responser frembrakt av Ab42 i AD-hjerne og forverre sykdomsprogresjonen. Det ble også rapportert at humanin (HN), et peptid med nevrobeskyttende egenskaper, deler det humane ALXR med Ab42 på mononukleære fagocytter og nevronale cellelinjer, og det har blitt foreslått at den nevrobeskyttende aktiviteten til HN kan tilskrives dens
15 kompetitive okkupasjon av ALXR (Ying *et al.*, J. Immunol., 2004, 172, 7078–7085).

De biologiske egenskapene til ALXR-agonister inkluderer, men er ikke begrenset til, migrering/aktivering av
20 monocytter/makrofager/mikroglia/dendrittiske celler, migrering/aktivering av nøytrofiler, regulering av lymfocytaktivering, -proliferering og -differensiering, regulering av inflammasjon, regulering av cytokinproduksjon og/eller -frigivelse, regulering av proinflammatorisk mediatorproduksjon og/eller -frigivelse, regulering av immunreaksjon.

25 Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer oksazolyl-metyleter-derivater, som er ikke-peptidagonister av human ALX-reseptor. Forbindelsene er nyttige for forebyggingen eller behandlingen av sykdommer som responderer på modulasjon av ALX-reseptoren slik som inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer, allergiske tilstander, HIV-medierte retrovirale
30 infeksjoner, kardiovaskulære lidelser, nevroinflammasjon, nevrologiske lidelser, smerte, prion-medierte sykdommer og amyloid-medierte lidelser (spesielt Alzheimers sykdom); i tillegg er de nyttige for forebyggingen eller behandlingen av autoimmune sykdommer og for moduleringen av
35 immunresponser (spesielt dem frembrakt ved vaksinasjon).

Andre aminotriazolderivater, som også er ALX-reseptoragonister, er beskrevet i WO 2009/077990 og WO 2010/143116. Ytterligere ALX-reseptoragonister er beskrevet i WO 2009/077954 og WO 2010/143158.

5

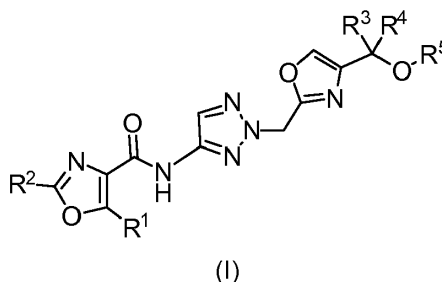
I motsetning til forbindelser beskrevet i WO 2009/077990 har typen av heteroarylgruppen bundet til alkoksy-alkyleter-enheten en overraskende høy innflytelse på den agonistiske aktiviteten av forbindelsene ifølge de aktuelle kravene. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er i tillegg mer stabile når de testes i et plasmastabilitetsassay som potensielt fører til en lavere kovalent binding i nærvær av plasma.

10

Forskjellige utførelsesformer ifølge oppfinnelsen presenteres heretter:

15

1) Den foreliggende oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater med formel (I),



hvor

20

R¹ representerer fenyl som er usubstituert eller mono-substituert med halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₂)fluoralkyl eller (C₁-C₂)fluoralkoksy;

R² representerer hydrogen, metyl eller syklopropyl (og foretrukket hydrogen eller metyl);

R³ og **R⁴** er identiske og representerer hydrogen eller metyl; og

R⁵ representerer (C₁-C₂)alkyl;

25

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

Forbindelsene med formel (I) ifølge utførelsesform 1) kan inneholde ett eller flere stereogene eller asymmetriske senter, slik som ett eller flere asymmetriske karbonatomer. Substituenten ved en dobbeltbinding kan være til stede i (*Z*)- eller (*E*)-konfigurasjonen, med mindre noe annet er angitt.

- 5 Forbindelsene med formel (I) kan således være til stede som blandinger av stereoisomerer eller foretrukket som rene stereoisomerer. Blandinger av stereoisomerer kan separeres på en måte som er kjent for fagmannen.

- 10 De følgende avsnitt tilveiebringer definisjoner av de forskjellige kjemiske enhetene for forbindelsene ifølge oppfinnelsen, og er beregnet på å gjelde ensartet gjennom hele beskrivelsen og patentkravene med mindre en ellers uttrykkelig angitt definisjon gir en videre eller snevrere definisjon.

- 15 Betegnelsen "alkyl", anvendt alene eller i kombinasjon, betyr en rett eller forgrenet alkylkjedegruppe inneholdende ett til fire karbonatomer. Betegnelsen "(C_x-C_y)alkyl" (idet x og y hver er et heltall) betyr en alkylgruppe som definert før inneholdende x til y karbonatomer. En (C₁-C₄)alkylgruppe inneholder for eksempel fra ett til fire karbonatomer. Representative eksempel på alkylgrupper inkluderer metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, 20 *sec*-butyl og *tert*-butyl.

- Hvis en (C₁-C₄)alkylgruppe er en substituent til en fenylgruppe, betyr betegnelsen "(C₁-C₄)alkyl" (C₁-C₄)alkylgrupper som definert ovenfor. Eksempel på nevnte grupper er metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl og *tert*-butyl. Foretrukket er metyl.

- 25 Hvis "**R**⁵" representerer "(C₁-C₂)alkyl", betyr betegnelsen (C₁-C₂)alkylgrupper som definert ovenfor. Eksempel på nevnte grupper er metyl og etyl. Foretrukket er metyl.

- 30 Betegnelsen "alkoksy", anvendt alene eller i kombinasjon, betyr en alkyl-O-gruppe hvori alkylgruppen er som definert før. Betegnelsen "(C_x-C_y)alkoksy" (idet x og y hver er et heltall) betyr en alkoksygruppe som definert før inneholdende x til y karbonatomer. En (C₁-C₄)alkoksygruppe inneholder for eksempel fra ett til fire karbonatomer. Representative eksempel på

alkoksygrupper inkluderer metoksy, etoksy, *n*-propoksy, *iso*-propoksy, *n*-butoksy, *iso*-butoksy, *sek*-butoksy og *tert*-butoksy. Foretrukket er metoksy.

- 5 Betegnelsen "fluoralkyl" betyr en alkylgruppe som definert før inneholdende ett eller to karbonatomer i hvilke ett eller flere (og eventuelt alle) hydrogenatomer har blitt erstattet med fluor. Betegnelsen "(C_x-C_y)fluoralkyl" (idet x og y hver er et heltall) betyr en fluoralkylgruppe som definert før inneholdende x til y karbonatomer. For eksempel inneholder en (C₁-C₂)fluoralkylgruppe ett eller to karbonatomer i hvilke ett til fem
- 10 hydrogenatomer har blitt erstattet med fluor. Representative eksempel på fluoralkylgrupper inkluderer difluormetyl, trifluormetyl og 2,2,2-trifluoretetyl. Foretrukket er (C₁)fluoralkyl slik som trifluormetyl og difluormetyl. Mest foretrukket er trifluormetyl.
- 15 Betegnelsen "fluoralkoksy" betyr en alkoksygruppe som definert før inneholdende ett eller to karbonatomer i hvilke ett eller flere (og eventuelt alle) hydrogenatomer har blitt erstattet med fluor. Betegnelsen "(C_x-C_y)fluoralkoksy" (idet x og y hver er et heltall) betyr en fluoralkoksygruppe som definert før inneholdende x til y karbonatomer. En (C₁-C₂)fluoralkoksygruppe inneholder for eksempel ett eller to karbonatomer i
- 20 hvilke ett til fem hydrogenatomer har blitt erstattet med fluor. Representative eksempel på fluoralkoksygrupper inkluderer trifluormetoksy, difluormetoksy og 2,2,2-trifluoretoksy. Foretrukket er (C₁)fluoralkoksygrupper slik som trifluormetoksy og difluormetoksy. Mest foretrukket er trifluormetoksy.
- 25 Betegnelsen halogen betyr fluor, klor, brom eller jod, foretrukket fluor, klor eller brom og mest foretrukket fluor eller klor.
- 2) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleterderivater ifølge utførelsesform 1), hvori
- 30 **R¹** representerer fenyl som er usubstituert eller mono-substituert med halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₂)fluoralkyl eller (C₁-C₂)fluoralkoksy;

R² representerer hydrogen, metyl eller syklopropyl (og foretrukket hydrogen eller metyl);

R³ og **R⁴** er identiske og representerer hydrogen eller metyl; og

R⁵ representerer metyl;

5 og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

3) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater ifølge utførelsesform 1), hvori

10 **R¹** representerer fenyl som er usubstituert eller mono-substituert med fluor, klor, metyl, metoksy, trifluormetyl eller trifluormetoksy (og foretrukket usubstituert eller mono-substituert med fluor, klor, metyl eller trifluormetyl);

R² representerer hydrogen eller metyl (og foretrukket metyl);

R³ og **R⁴** er identiske og representerer hydrogen eller metyl; og

R⁵ representerer metyl;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

15 4) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 3), hvori

R¹ representerer fenyl som er usubstituert eller mono-substituert med fluor, klor, metyl, metoksy, trifluormetyl eller trifluormetoksy;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

20 5) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 3), hvori

R¹ representerer fenyl som er usubstituert eller mono-substituert med halogen eller (C₁-C₄)alkyl (og foretrukket usubstituert eller mono-substituert med fluor, klor eller metyl);

25 og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

6) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 3), hvori

R¹ representerer fenyl som er usubstituert eller mono-substituert med (C₁-C₄)alkyl (og foretrukket mono-substituert med metyl);

30 og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

- 7) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 6), hvori fenylgruppen, hvis **R¹** representerer en monosubstituert fenylgruppe, er substituert i meta-posisjon;
- 5 og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.
- 8) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 7), hvori **R²** representerer hydrogen eller metyl;
- og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.
- 10 9) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 7), hvori **R²** representerer hydrogen;
- og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.
- 15 10) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 7), hvori **R²** representerer metyl;
- og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.
- 20 11) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 10), hvori **R³** og **R⁴** begge representerer hydrogen;
- og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.
- 25 12) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 10), hvori **R³** og **R⁴** begge representerer metyl;
- og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.
- 30 13) En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen vedrører oksazolyl-metyleter-derivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 12), hvori

R⁵ representerer metyl;

og saltene (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

14) Foretrukne forbindelser med formel (I) som definert i utførelsesform 1) er valgt fra gruppen bestående av:

- | | |
|----|--|
| 5 | N-(2-((4-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(m-tolyl)oksazol-4-karboksamid; |
| | N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(m-tolyl)oksazol-4-karboksamid; |
| 10 | N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-fenyloksazol-4-karboksamid; |
| | 5-((3-klorfenyl)-N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyloksazol-4-karboksamid; |
| | N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(3-(trifluormetyl)fenyl)oksazol-4-karboksamid; |
| 15 | 5-((3-klorfenyl)-N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)oksazol-4-karboksamid; |
| | N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(3-metoksyfenyl)oksazol-4-karboksamid; |
| 20 | N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(3-metoksyfenyl)-2-metyloksazol-4-karboksamid; |
| | 5-((3-fluorfenyl)-N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyloksazol-4-karboksamid; |
| | N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(m-tolyl)oksazol-4-karboksamid; |
| 25 | N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(3-(trifluormetoksy)fenyl)oksazol-4-karboksamid; |

2-syklopropyl-*N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid; og

N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid;

5 eller salter (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

15) Ytterligere foretrukne forbindelser med formel (I) som definert i utførelsesform 1) er valgt fra gruppen bestående av:

N-(2-((4-(etoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid; og

10 *N*-(2-((4-(etoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid;

eller salter (særlig farmasøytisk akseptable salter) av slike forbindelser.

15 Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer også isotopt merkede, spesielt ²H- (deuterium)-merkede forbindelser med formel (I), hvilke forbindelser er identiske med forbindelsene med formel (I), unntatt at ett eller flere atomer hver har blitt erstattet med et atom med samme atomtall, men en annen atommasse enn atommassen vanligvis funnet i naturen. Isotopt merkede, spesielt ²H (deuterium)-merkede forbindelser med formel (I) og salter derav, 20 er omfattet av den foreliggende oppfinnelsen. Substitusjon av hydrogen med det tynge isotopet ²H (deuterium) kan føre til større metabolsk stabilitet, hvilket f.eks. resulterer i økt halveringstid *in vivo* eller reduserte doseringskrav, eller kan føre til redusert inhibering av cytokrom P450- enzymer, hvilket f.eks. resulterer i en forbedret sikkerhetsprofil. I én 25 utførelsesform av oppfinnelsen er ikke forbindelsene med formel (I) isotopt merket, eller de er merket bare med ett eller flere deuteriumatomer. I en delutførelsesform er ikke forbindelsene med formel (I) isotopt merket i det hele tatt. Isotopt merkede forbindelser med formel (I) kan fremstilles analogt med fremgangsmåtene beskrevet heretter, men ved anvendelse av den 30 egnede isotope varianten av egnede reagenser eller utgangsmaterialer.

Betegnelsen "farmasøytisk akseptable salter" betyr ikke-toksisk, uorganisk eller organisk syre og/eller baseaddisjonssalter, Lit. f.eks. "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201–217.

5

Der flertallsformen anvendes for forbindelser, salter, farmasøytiske sammensetninger, sykdommer og lignende, er denne også ment å inkludere en enkelt forbindelse, salt eller lignende.

- 10 Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er egnet til anvendelse som medikamenter. Forbindelser med formelen (I) modulerer særlig ALX-reseptoren, dvs. de fungerer som ALX-reseptoragonister og er nyttige for forebyggingen eller behandlingen av sykdommer som responderer på
- 15 aktiveringen av ALX-reseptoren slik som inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer, allergiske tilstander, HIV-medierte retrovirale infeksjoner, kardiovaskulære lidelser, nevroinflammasjon, nevrologiske lidelser, smerte, prion-medierte sykdommer og amyloid-medierte lidelser (spesielt Alzheimers sykdom); i tillegg er de nyttige for modulering av
- 20 immunresponser (spesielt dem frembrakt ved vaksinasjon). Forbindelser med formel (I) er særlig nyttige for forebyggingen eller behandlingen av sykdommer slik som inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer, allergiske tilstander, kardiovaskulære lidelser, nevroinflammasjon, nevrologiske lidelser, smerte, prion-medierte sykdommer
- 25 og amyloid-medierte lidelser (spesielt Alzheimers sykdom).

- Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er særlig egnet til forebyggingen eller behandlingen av sykdommer valgt fra inflammatoriske
- 30 sykdommer, obstruktive luftveissykdommer og allergiske tilstander.

Inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer og allergiske tilstander inkluderer, men er ikke begrenset til, én, flere eller alle følgende grupper av sykdommer og lidelser:

- 1) Akutt lungeskade (ALI), akutt respiratorisk stressyndrom hos voksne (ARDS), kronisk obstruktiv pulmonal-, luftveis- eller lungesykdom (KOLS, COAD eller COLD), inkludert kronisk bronkitt eller dyspné assosiert dermed, emfysem og eksaserbasjon av luftveishyperreaktivitet etter annen
5 legemiddelbehandling, særlig annen inhalert legemiddelbehandling.
Inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer og allergiske tilstander inkluderer spesielt KOLS, COAD og COLD.
- 2) Ytterligere inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer og allergiske tilstander inkluderer bronkitt av hvilken som helst type eller genese.
- 10 3) Ytterligere inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer og allergiske tilstander inkluderer bronkiektasi og pneumokoniose av hvilken som helst type eller genese.
- 4) Ytterligere inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer og allergiske tilstander inkluderer astma av alle typer eller geneser, inkludert
15 iboende (ikke-allergisk) astma og ytre (allergisk) astma, kontrollert astma, ukontrollert astma, mild astma, moderat astma, alvorlig astma, bronkial astma, treningsindusert astma, jobbrelatert astma og astma indusert etter bakteriell infeksjon.
- 5) I en ytterligere utførelsesform er forbindelsene med formel (I) ifølge en
20 hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, særlig egnet til forebyggingen eller behandlingen av inflammatoriske sykdommer. Inflammatoriske sykdommer inkluderer én, flere eller alle følgende grupper av sykdommer og lidelser:
 - 5a) Inflammatoriske sykdommer betyr særlig nøytrofil-relaterte
25 lidelser, spesielt nøytrofil-relaterte lidelser i luftveiene, inkludert hypernøytrofili idet dette påvirker luftveiene og/eller lungene.
Ytterligere nøytrofil-relaterte lidelser inkluderer også periodontitt, glomerulonefritt og cystisk fibrose.
 - 5b) Ytterligere inflammatoriske sykdommer inkluderer
30 hudsykdommer slik som psoriasis, kontaktdermatitt, atopisk dermatitt, dermatitis herpetiformis, sklerodermi,

hypersensitivitetsangiitt, elveblest, systemisk lupus erythematosus og epidermolyse.

5c) Ytterligere inflammatoriske sykdommer vedrører også sykdommer eller tilstander med en inflammatorisk komponent.

5 Sykdommer eller tilstander som har en inflammatorisk komponent, inkluderer, men er ikke begrenset til, sykdommer og tilstander som påvirker øyet slik som uveitt (anterior, mellomliggende og posterior), Behcets syndrom uveitt, konjunktivitt, keratokonjunktivitt sicca, Sjögrens syndrom, keratokonjunktivitt sicca og vernal

10 konjunktivitt (og spesielt konjunktivitt, keratokonjunktivitt sicca og vernal konjunktivitt), sykdommer som påvirker nesen, inkludert rhinitt og allergisk rhinitt (og spesielt allergisk rhinitt) og inflammatoriske sykdommer i hvilke autoimmune reaksjoner er implisert, eller som har en autoimmun komponent eller etiologi, slik

15 som systemisk lupus erythematosus, ankyloserende spondylitt, Behcets syndrom, Sjögrens syndrom, polykondritt, skleroderma, Wegeners granulamatose, dermatomyositt, kronisk aktiv hepatitt, myasthenia gravis, Stevens-Johnsons syndrom, idiopatisk sprue, autoimmun inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. ulcerøs kolitt og

20 Crohns sykdom), endokrin oftalmopati, kronisk hypersensitivitetspneumonitt, primær biliær cirrhose, keratokonjunktivitt sicca og vernal keratokonjunktivitt, interstitiell lungefibrose, psoriatisk artritt og glomerulonefritt (og spesielt

25 systemisk lupus erythematosus, polykondritt, skleroderma, Wegeners granulamatose, dermatomyositt, kronisk aktiv hepatitt, myasthenia gravis, Stevens-Johnson syndrom, idiopatisk sprue, autoimmun inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. ulcerøs kolitt og Crohns sykdom), endokrin oftalmopati, kronisk

hypersensitivitetspneumonitt, primær biliær cirrhose,

30 keratokonjunktivitt sicca og vernal keratokonjunktivitt, interstitiell lungefibrose, psoriatisk artritt og glomerulonefritt).

5d) Ytterligere inflammatoriske sykdommer i hvilke autoimmune reaksjoner er implisert, eller som har en autoimmun komponent

eller etiologi, inkluderer revmatoid artritt, Hashimotos skjoldbruskkjertel og diabetes type I eller II.

Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er videre egnet til forebyggingen eller behandlingen av organ- eller vevstransplantatavstøtning, for eksempel for behandlingen av mottagerne av hjerte-, lunge-, kombinerte hjerte-lunge-, lever-, nyre-, bukspyttkjertel-, hud- eller hornhinnetransplantater, og forebyggingen av transplantat-mot-vert-sykdom, slik som tidvis forekommer etter benmargstransplantasjon, særlig i behandlingen av akutt eller kronisk allo- og xenograft-avstøtning eller i transplantasjonen av insulinproduserende celler, f.eks. pankreatiske øyceller.

Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er videre egnet til forebyggingen eller behandlingen av HIV-medierte retrovirale infeksjoner.

HIV-medierte retrovirale infeksjoner inkluderer, men er ikke begrenset til, én, flere eller alle gruppene av sykdommer og lidelser forårsaket av HIV-1- og HIV-2-stammer slik som GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104 og HCM309.

Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er videre egnet til forebyggingen eller behandlingen av kardiovaskulære lidelser.

Kardiovaskulære lidelser betyr én eller flere sykdomstilstander i det kardiovaskulære treet (inkludert hjertet) og sykdommer i avhengige organer. Sykdomstilstander i det kardiovaskulære treet og sykdommer i avhengige organer inkluderer, men er ikke begrenset til, lidelser i hjertemuskelen (kardiomyopati eller myokarditt) slik som idiopatisk kardiomyopati, metabolsk kardiomyopati som inkluderer diabetisk kardiomyopati, alkoholisk kardiomyopati, legemiddelindusert kardiomyopati, iskemisk kardiomyopati, og hypertensiv kardiomyopati, ateromatøse lidelser i de store blodkarene

(makrovaskulær sykdom) slik som aorta, koronararteriene, karotidarteriene, de cerebrovaskulære arteriene, nyreararteriene, tarmbensarteriene, lårarteriene og poplitealararteriene, toksiske, legemiddelinduserte og metabolske (inkludert hypertensive og/eller diabetiske) lidelser i de små blodkarene (mikrovaskulær sykdom) slik som de retinale arteriolene, de glomerulære arteriolene, vasa nervorum, de kardiake arteriolene og assosierte kapillærsenger i øyet, nyren, hjertet og det sentrale og perifere nervesystemet, og plakkraktur av ateromatøse lesjoner i de store blodkarene slik som aorta, koronararteriene, karotidarteriene, de cerebrovaskulære arteriene, nyreararteriene, tarmbensarteriene, lårarteriene og poplitealararteriene.

Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er videre egnet til forebyggingen eller behandlingen av nevroinflammasjon. Nevroinflammasjon betyr cellesignalerende molekylproduksjon, aktivering av glia eller glia-aktiveringsveier og -responser, proinflammatoriske cytokiner eller kjemokiner, aktivering av astrocytter eller astrocytt-aktiveringsveier og -responser, aktivering av mikroglia eller mikroglia-aktiveringsveier og -responser, oksidative stressrelaterte responser slik som nitrogenoksid syntetaseproduksjon og nitrogenoksidakkumulering, akutfaseproteiner, tap av synaptofysin og Post Synaptic Density-95 Protein (PSD-95), komponenter av komplementkaskaden, tap eller reduksjon av synaptisk funksjon, proteinkinaseaktivitet (f.eks. dødsfallsassosiert proteinkinaseaktivitet), atferdsdefekter, celledød (f.eks. nevronal celledød), celledød (f.eks. nevronal celledød) og/eller amyloid β -avsetning av amyloidplakk.

Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er videre egnet til forebyggingen eller behandlingen av nevrologiske lidelser.

Nevrologiske lidelser inkluderer særlig, men er ikke begrenset til, epilepsi, slag, cerebral iskemi, cerebral lammelse, residiverende remitterende multippel sklerose, progressiv multippel sklerose, neuromyelitis optica, klinisk isolert syndrom, Alpers sykdom, amyotrofisk lateralsklerose (ALS), senil demens, demens med Lewy-legemer, Retts syndrom, ryggmargstraume, traumatisk

hjerneskade, trigeminal nevralgi, kronisk inflammatorisk demyelinerende
 polyneuropati, Guillain-Barrés syndrom, glossofaryngeal nevralgi, Bells
 parese, myasthenia gravis, muskeldystrofi, progressiv muskelatrofi,
 progressiv bulbær arvelig muskelatrofi, krupperte, sprukne eller prolapserte
 5 vertebralplatesyndromer, cervikal spondylose, pleksuslidelser, thoracic outlet-
 destruksjonssyndromer, perifere nevropatier, mildt kognitivt forfall, kognitivt
 forfall, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, spinal
 muskelatrofi, polyglutaminsykdommer (slik som spinobulbar muskulær atrofi
 (Kennedys sykdom), spinocerebellar ataksi type 1, 2, 3 (Machado-Josephs
 10 sykdom), 6, 7, 17) og cerebral malaria (og spesielt epilepsi, slag, cerebral
 iskemi, cerebral lammelse, residiverende remitterende multippel sklerose,
 progressiv multippel sklerose, Alpers sykdom, amyotrofisk lateralsklerose
 (ALS), senil demens, demens med Lewy-legemer, Retts syndrom,
 rygggradstraume, traumatisk hjerneskade, trigeminal nevralgi, glossofaryngeal
 15 nevralgi, Bells parese, myasthenia gravis, muskeldystrofi, progressiv
 muskelatrofi, progressiv bulbær arvelig muskelatrofi, syndromer med
 hernierte, sprukne eller prolapserte virvelskiver, cervikal spondylose,
 pleksuslidelser, thorax-apertur-syndromet, perifere nevropatier, mild kognitiv
 svikt, kognitiv svikt, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom og Huntingtons
 20 sykdom).

Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene
 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er videre egnet til
 forebyggingen eller behandlingen av smerte. Smerte inkluderer, men er ikke
 25 begrenset til, nevropatisk smerte, eksemplifisert ved tilstander slik som
 diabetisk nevropati, postherpetisk nevralgi, trigeminusnevralgi, smertefull
 diabetisk polyneuropati, smerter etter hjerneslag, smerter etter amputasjon,
 myelopati eller radikulopati, atypisk ansiktssmerte og kausalgilignende
 syndromer.

30 Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene
 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er videre egnet til
 forebyggingen eller behandlingen av prion-medierte sykdommer. Prion-
 medierte sykdommer, også kjent som overførbare spongiforme encefalopater
 35 (TSE-er), inkluderer, men er ikke begrenset til, kuru, Gerstmann-Sträussler-

Scheinkers syndrom (GSS), dødelig familiær søvnløshet (FFI) og Creutzfeldt-Jakobs sykdom (CJD).

Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er videre egnet til behandling av amyloid-medierte lidelser. Amyloid-medierte lidelser er definert som sykdommer og lidelser som er forårsaket av eller assosiert med amyloide eller amyloid-aktige proteiner. Sykdommer og lidelser forårsaket av eller assosiert med amyloide eller amyloid-aktige proteiner inkluderer, men er ikke begrenset til, Alzheimers sykdom (AD), inkludert sykdommer eller tilstander karakterisert ved tap av kognitiv hukommelseskapasitet slik som for eksempel mild kognitiv svikt (MCI), demens med Lewy-legemer, Downs syndrom, hjerneblødning med amyloidose. I en annen utførelsesform inkluderer sykdommer og lidelser forårsaket av eller assosiert med amyloide eller amyloid-lignende proteiner progressiv supranukleær parese, amyloid lettjede-amyloidose, familiære amyloide nevropatier, multippel sklerose, Creutzfeld-Jakobs sykdom, Parkinsons sykdom, vaskulær demens, HIV-relatert demens, amyotrofisk lateralsklerose (ALS), inklusjonslegememyositt (IBM), diabetes med adult debut og senil hjerteamyloidose (og spesielt progressiv supranukleær parese, multippel sklerose, Creutzfeld-Jakobs sykdom, Parkinsons sykdom, HIV-relatert demens, amyotrofisk lateralsklerose (ALS), inklusjonslegememyositt (IBM), diabetes med adult debut og senil hjerteamyloidose).

Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er videre egnet til moduleringen av immunresponser.

Moduleringen av immunresponser inkluderer, men er ikke begrenset til, fremgangsmåter basert på administrering til et individ av en sammensetning av minst ett antigen og minst én forbindelse med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav. I noen tilfeller administreres den antigenholdige sammensetningen først, etterfulgt av administrering av en sammensetning av minst én av forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av

utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav. I andre tilfeller administreres den antigenholdige sammensetningen sist. De forskjellige sammensetningene kan administreres samtidig, nært etter hverandre eller atskilt i tid. Disse fremgangsmåtene og sammensetningene er tilveiebrakt for terapeutisk og profylaktisk immunisering (dvs. den tilsiktede provokasjonen, forbedringen, intensivering eller moduleringen av en adaptiv og/eller medfødt immunrespons). Særlige fordeler kan inkludere én eller flere av følgende:

1) En akselerert immunrespons etter administrering av minst én forbindelse med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, og antigenet, sammenlignet med bare administrering av antigenet;

2) En større sensitivitet overfor små mengder av antigen (f.eks. toksin eller patogen) eller antigener som ikke vanligvis induserer sterke immunresponser; og

3) Mer virkningsfulle antitumorterapier.

Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er videre egnet til forebyggingen eller behandlingen av cystisk fibrose, pulmonal fibrose, pulmonal hypertensjon, sårheling, diabetisk nefropati, reduksjon av inflammasjon i transplantert vev eller inflammatoriske sykdommer forårsaket av patogene organismer.

Forbindelser med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller farmasøytisk akseptable salter derav, er spesielt egnet til forebyggingen eller behandlingen av sykdommer valgt fra én, flere eller alle følgende grupper av sykdommer og lidelser:

1) Inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer og allergiske tilstander slik som akutt lungeskade (ALI); akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS); kronisk obstruktiv pulmonal-, luftveis- eller lungesykdom

(KOLS, COAD eller COLD), inkludert kronisk bronkitt eller dyspné assosiert dermed; og astma av en hvilken som helst type eller genese, inkludert iboende (ikke-allergisk) astma og ytre (allergisk) astma, kontrollert astma, ukontrollert astma, mild astma, moderat astma, alvorlig astma, bronkial
 5 astma, treningsindusert astma, jobbrelatert astma og astma indusert etter bakteriell infeksjon (og spesielt akutt lungeskade (ALI); akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS); og astma av en hvilken som helst type eller genese, inkludert iboende (ikke-allergisk) astma og ytre (allergisk) astma, kontrollert astma, ukontrollert astma, mild astma, moderat astma,
 10 alvorlig astma, bronkial astma, treningsindusert astma, jobbrelatert astma og astma indusert etter bakteriell infeksjon);

2) inflammatoriske sykdommer slik som nøytrofili-relaterte lidelser, spesielt nøytrofili-relaterte lidelser i luftveiene, inkludert hypernøytrofili idet dette påvirker luftveiene og/eller lungene, periodontitt, glomerulonefritt, cystisk
 15 fibrose og hudsykdommer slik som psoriasis, kontaktdermatitt, atopisk dermatitt, dermatitis herpetiformis, sklerodermi, hypersensitivitetsangiitt, elveblest, systemisk lupus erythematosus og epidermolyse;

3) Sykdommer med en inflammatorisk komponent slik som sykdommer og tilstander som påvirker øyet slik som konjunktivitt, keratokonjunktivitt sicca
 20 og vernal konjunktivitt, inflammatorisk sykdom hvori autoimmune reaksjoner er implisert, eller som har en autoimmun komponent eller etiologi og autoimmun inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. ulcerøs kolitt og Crohns sykdom);

4) HIV-medierte retrovirale infeksjoner slik som sykdommer og lidelser
 25 forårsaket av HIV-1- og HIV-2-stammer slik som GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104 og HCM309;

5) Nevroinflammasjon som betyr celledesignalerende molekylproduksjon, aktivering av glia eller glia-aktiveringsveier og -responser, proinflammatoriske cytokiner eller kjemokiner, aktivering av astrocytter eller astrocytt-
 30 aktiveringsveier og -responser, aktivering av mikroglia eller mikroglia-aktiveringsveier og -responser, oksidative stressrelaterte responser slik som amyloid β -avsetning av amyloidplakk;

- 6) Nevrologiske lidelser slik som slag, cerebral iskemi, Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom;
- 7) Prion-sykdommer, også kjent som overførbare spongiforme encefalopater (TSE-er), slik som kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinkers syndrom (GSS),
 5 dødelig familiær søvnløshet (FFI) og Creutzfeldt-Jakobs sykdom (CJD);
- 8) Amyloid-medierte lidelser;
- 9) Cystisk fibrose, sårheling og inflammatoriske sykdommer forårsaket av patogene organismer.
- 10 Oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av en forbindelse med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15) for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger for behandlingen og/eller profylaksen av de ovennevnte sykdommene.
- 15 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også farmasøytisk akseptable salter og farmasøytiske sammensetninger og formuleringer av forbindelser med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15).
- 20 En farmasøytisk sammensetning ifølge den foreliggende oppfinnelsen inneholder minst én forbindelse med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15) (eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav) som aktivt middel og eventuelt bærere og/eller fortynnere og/eller adjuvanser.
- 25 Forbindelsene med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15) og deres farmasøytisk akseptable salter kan anvendes som medikamenter, f.eks. i form av farmasøytiske sammensetninger for enteral (slik som spesielt oral) eller parenteral administrering (inkludert topisk administrering eller inhalering).
- 30 Produksjonen av de farmasøytiske sammensetningene kan utføres på en måte som vil være velkjent for fagmannen (se for eksempel Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21. utgave, 2005, del 5, "Pharmaceutical

Manufacturing" [publisert av Lippincott Williams & Wilkins]) ved å bringe de beskrevne forbindelsene med formel (I) eller deres farmasøytisk akseptable salter, eventuelt i kombinasjon med andre terapeutisk verdifulle stoffer, i en galenisk administrasjonsform sammen med egnede, ikke-toksiske, inerte, terapeutisk forenlige faste eller flytende bærematerialer og om ønskelig vanlige farmasøytiske adjuvanter.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for forebyggingen eller behandlingen av en sykdom eller lidelse nevnt heri omfattende å administrere til et individ en farmasøytisk aktiv mengde av en forbindelse med formel (I) ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1) til 15), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Hvilken som helst henvisning til en forbindelse med formel (I) i denne teksten skal forstås som også eventuelt å henvise til saltene (og spesielt de farmasøytisk akseptable saltene) av slike forbindelser, som passende og hensiktsmessige. Preferansene som er angitt for forbindelsene med formel (I) gjelder naturligvis tilsvarende for saltene og de farmasøytisk akseptable saltene av forbindelsene med formel (I). Det samme gjelder for disse forbindelsene som legemiddel, for farmasøytiske sammensetninger inneholdende disse forbindelsene som aktive stoffer eller for anvendelsene av disse forbindelsene for produksjon av et medikament for behandlingen av sykdommene ifølge denne oppfinnelsen.

Bortsett fra når det gjelder temperaturer, betyr betegnelsen "ca." (eller alternativt "rundt") plassert før en tallverdi "X" i den foreliggende patentsøknaden et intervall som løper fra X minus 10 % av X til X pluss 10 % av X, og foretrukket et intervall som løper fra X minus 5 % av X til X pluss 5 % av X. I det særlige tilfellet med temperaturer betyr betegnelsen "ca." (eller alternativt "rundt") plassert foran en temperatur "Y" i den foreliggende patentsøknaden et intervall som løper fra temperaturen Y minus 10 °C til Y pluss 10 °C, og foretrukket et intervall som løper fra Y minus 5 °C til Y pluss 5 °C. Betegnelsen "romtemperatur" (rt) som anvendt heri betyr dessuten en temperatur på ca. 25 °C.

Når betegnelsen "mellom" anvendes for å beskrive et tallområde, skal det forstås at endepunktene i det angitte området er uttrykkelig inkludert i området. Hvis for eksempel et temperaturområde beskrives til å være mellom 40 °C og 80 °C, betyr dette at endepunktene 40 °C og 80 °C er inkludert i området; eller hvis en variabel defineres som et heltall mellom 1 og 4, betyr dette at variabelen er heltallet 1, 2, 3 eller 4.

Forbindelsene med formel (I) kan produseres ved fremgangsmåtene angitt nedenfor, ved fremgangsmåtene angitt i eksemplene eller ved analoge fremgangsmåter. Optimale reaksjonsbetingelser kan variere med de særlige anvendte reaktantene eller løsemidlene, men slike tilstander kan bestemmes av fagmannen ved rutinemessige optimaliseringsprosedyrer.

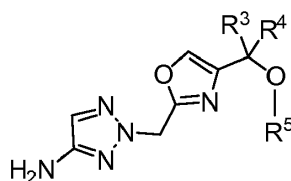
Med mindre noe annet er angitt, er de generiske gruppene **R¹, R², R³, R⁴** og **R⁵** som definert for formel (I). Andre anvendte forkortelser er definert i forsøksdelen.

Reaksjoner av alkoholer med metansulfonylklorid (Ms-Cl) kan resultere i dannelsen av det respektive kloridet eller det respektive mesylatderivatet avhengig av de anvendte reaksjonsbetingelsene; det er velkjent i teknikken at allerede små endringer i slike reaksjonsbetingelser kan ha en innflytelse på resultatet av reaksjonene; det skal forstås at begge reagensene, kloridet og mesylatet normalt kan være nyttige som elektrofiler i reaksjoner beskrevet nedenfor.

A. Syntese av sluttprodukter

A.a) Forbindelsene med formel (I) kan fremstilles fra aminer av struktur 1 ved reaksjon med det egnede karboksylsyrekloridet ved en temperatur på ca. romtemperatur i et egnet løsemiddel slik som CH₂Cl₂ i nærvær av en base slik som Et₃N eller DIPEA. Det egnede karboksylsyrekloridet kan fremstilles ved en temperatur på ca. romtemperatur fra den tilsvarende karboksylsyren med struktur 5 ved reaksjon med en reagens slik som oksalylklorid i nærvær av

DMF i et egnet løsemiddel slik som toluen. Aminer av struktur 1 kan alternativt bindes med den egnede karboksylsyren av struktur 5 ved anvendelse av standard amidbindingsbetingelser slik som EDC/HOBt/DMAP, eller TBTU, eller HBTU eller PyBOP i nærvær av en base slik som DIPEA eller Et₃N ved en temperatur på ca. romtemperatur i et egnet løsemiddel slik som CH₂Cl₂ (eller en blanding av CH₂Cl₂ og DMF) for å gi forbindelser med formel (I).

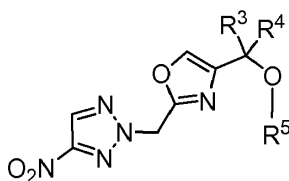


10

Struktur 1

B. Syntese av mellomprodukter

Forbindelser av struktur 1 kan oppnås fra forbindelser av struktur 2 ved reduksjon av nitrogruppen enten ved hydrogenering i nærvær av en metallkatalysator slik som Pd/C, Pt/C eller PtO₂ ved en temperatur på ca. romtemperatur i et egnet løsemiddel slik som MeOH eller EtOH, eller ved reduksjon med et metall slik som jern i en løsemiddelblanding slik som H₂O/EtOH i nærvær av ammoniumklorid ved en temperatur fra romtemperatur til ca. 95 °C.

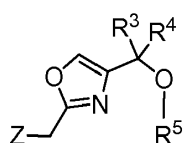


20

Struktur 2

Forbindelser av struktur 2 kan fremstilles ved å reagere forbindelser av

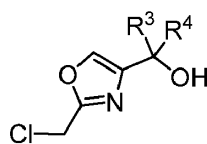
struktur 3 med 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. *Organic preparations and procedures* 2 (2), 117–119, **1970**; P. N. Neuman *J. Heterocycl. Chem.* 8, 51–56, **1971**) i nærvær av en base slik som K_2CO_3 eller Cs_2CO_3 i et løsemiddel slik som aceton eller AcCN ved en temperatur på ca. romtemperatur eller 80 °C (med eller uten tilsetning av tetrabutylammoniumbromid). Reaksjonen kan alternativt utføres i nærvær av en base slik som DIPEA i et løsemiddel slik som DMF, aceton eller en blanding av begge ved en temperatur på ca. romtemperatur eller 50 °C.



Z = Cl eller MsO

Struktur 3

Forbindelser av struktur 3 kan fremstilles ved alkylering av en alkohol av struktur 4 med et alkyljodid i nærvær av sølv(I)-oksid (Ag_2O) i et løsemiddel slik som CH_2Cl_2 .



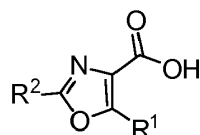
Struktur 4

Forbindelser av struktur 4 hvori R^3 og R^4 representerer metyl, kan fremstilles ved tilsetning av et metyl-Grignard-reagens til metyl-2-(klormetyl)oksazol-4-karboksylat (Organic Process Research & Development **2001**, 5, 37–44) ved en temperatur under romtemperatur (foretrukket ca. -78 °C) i et løsemiddel

slik som THF, eller alternativt ved tilsetning av et trimetylaluminumreagens ved en temperatur på ca. 0 °C i et løsemiddel slik som CH₂Cl₂.

5 Forbindelser av struktur 4 hvori R³ og R⁴ representerer hydrogen, kan fremstilles ved reduksjon av metyl 2-(klormetyl)oksazol-4-karboksylat ved anvendelse av diisobutylaluminumhydrid eller LiAlH₄ ved en temperatur på ca. 0 °C i et løsemiddel slik som THF.

10 Syrer av struktur 5 er kommersielt tilgjengelige, velkjente i teknikken eller fremstilt ifølge fremgangsmåtene beskrevet i WO 2009/077990 (s. 112 til 116) eller analogt.



Struktur 5

15

Forsøksdel

Forkortelser (som anvendt heri og i beskrivelsen ovenfor)

	Ac	acetyl
20	AcCN	acetonitril
	AlMe ₃	trimetylaluminium
	aq.	vandig
	COAD	kronisk obstruktiv luftveissykdom
	COLD	kronisk obstruktiv lungesykdom
25	KOLS	kronisk obstruktiv lungesykdom
	DAD	diodearraydetektor
	DCC	<i>N,N'</i> -disykloheksylkarbodiimid
	Dcm	nedbrytninger per minutt

	DIPEA	diisopropyletylamin
	DiBAL-H	di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetylaminopyridin
	DMEM	Dulbeccos modifiserte Eagles medium
5	DMF	dimetylformamid
	DMSO	dimetylsulfoksid
	EA	etylacetat
	EC ₅₀	halv maksimal virkningsfull konsentrasjon
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetylaminopropyl)- <i>N'</i> -etyl-karbodiimidhydroklorid
10	ELSD	evaporativ lysspredningsdetektering
	ekv.	ekvivalenter
	Et	etyl
	Eter eller Et ₂ O	dietyleter
	Et ₃ N	trietylamin
15	EtOH	etanol
	FC	flashkolonnekromatografi på silikagel
	FLIPR	plateleser for fluorescensbildediagnostikk
	FPRL1	formyl-peptid-reseptorlignende-1
	GSH	glutation
20	h	timer
	HBTU	<i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyluroniumheksafluorofosfat
	(Hanks) BSS	(Hanks') balanserte saltløsning
	Hept	heptan
25	HIV	humant immunsviktvirus
	HLM	Humane levermikrosomer
	HOBt	hydroksybenzotriazol
	HPLC	høyytelsesvæskeskromatografi
	IE	internasjonale enheter
30	LC-MS	væskeskromatografi – masse spektrometri
	lem	emisjonsbølgelengde
	lex	magnetiseringsbølgelengde
	Me	metyl
	MeOH	metanol
35	min	minutter

	mM	millimolar
	μM	mikromolar
	MS	massespektrometri
	Ms	metansulfonyl
5	NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfat
	nm	nanometer
	nM	nanomolar
	NMR	kjernemagnetisk resonans
	org.	organisk
10	<i>p</i>	<i>para</i>
	PG	beskyttelsesgruppe
	PTFE	Polytetrafluoretylen
	PyBOP	benzotriazol-1-yl-oksy-tris-pyrrolidino-fosfonium-heksafluor-fosfat
15	Rochelles salt	kaliumnatriumtartrat
	RCP	radiokjemisk renhet
	rf	retensjonsfaktor
	o/min	rotasjon per minutt
	rt	romtemperatur
20	sat.	mettet
	SDS	natriumdodekylsulfat
	sol.	løsning
	TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
	TBDMS	<i>tert</i> -butyl-dimetyl-silyl
25	TBTU	<i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyluroniumtetrafluorborat
	TFA	trifluoreddiksyre
	THF	tetrahydrofuran
	TLC	tynnsjikt-kromatografi
30	t _R	retensjonstid
	UV	ultrafiolett
	Vis	synlig

I kjemi

Generelt. Alle temperaturer er angitt i grader Celsius (°C). Med mindre noe annet er angitt, finner reaksjonene sted ved romtemperatur.

- 5 Analytisk tynnsjiktskromatografi (TLC) ble utført med 0,2 mm plater: Merck, silikagel 60 F₂₅₄. Preparativ tynnsjiktskromatografi (TLC) ble utført med 0,2 eller 0,5 mm plater: Merck, silikagel 60 F₂₅₄. Deteksjon ble utført med UV eller med en løsning av KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g), NaOH 5 % (3 ml) og H₂O (300 ml) med etterfølgende oppvarming.
- 10 Flashkolonnekromatografi (FC) og filtrering ble utført ved anvendelse av *silikagel 60 Merck* (0,063–0,200 mm) eller *Macherey-Nagel-silikagel* (0,063–0,200mm); eluering med EA, hept, CH₂Cl₂, CHCl₃, MeOH, NH₄OH eller blandinger derav.
- 15 LC-MS-betingelser 10 (hvis ikke annet indikeres): Analytisk: Dionex HPG-3000 Binary Pump, MS: Thermo MSQ MS, DAD: Dionex PDA 3000, ELSD: PolymerLab ELS 2100. Kolonne: Ascentis Express C18 2,7 µm, 2,1 x 30 mm ID fra Sigma-Aldrich, varmeregulert i Dionex TCC-3000-kompartimentet.
- 20 Elueringsmiddel: A: H₂O + 0,05 % NH₄OH + 2 % AcCN; B: AcCN. Fremgangsmåte: Gradient: 5 % B → 95 % B over 2,00 min. Strømning: 1,8 ml/min. Deteksjon: UV/Vis og/eller ELSD, og MS, t_R gis i min.
- 25 LC-MS-betingelser 02 (hvis ikke annet indikeres): Analytisk: Thermo Finnigan MSQ Plus MS med Agilent 1100 Binary Pump og DAD. Kolonne: Zorbax SB-AQ 5 µm, 4,6 x 50 mm ID fra Agilent Technologies. Elueringsmiddel: A: H₂O + 0,04 % TFA; B: AcCN; gradient: 5 % B → 95 % B over 1 min. strømning: 4,50 ml/min. Deteksjon: UV/Vis og/eller ELSD, og MS, t_R gis i min.
- 30 LC-MS-betingelser 04 (hvis ikke annet indikeres): Analytisk: Dionex P680, MS: Thermo MSQ Plus, DAD: Agilent G1315A, ELSD: Sedere Sedex 85. Kolonne: Waters XBridge C18 5 µm, 4,6 x 50 mm. Elueringsmiddel: A: vann/NH₃ ([NH₃] = 13 mmol); B: AcCN. Fremgangsmåte: Gradient: 5 % B →

95 % B over 0,75 min. Strømning: 4,5 ml/min. Deteksjon: UV/Vis og/eller ELSD, og MS, t_R gis i min.

5 LC-MS-betingelser 06 (hvis ikke annet indikeres): Analytisk. Pumpe: Dionex HPG-3200RS, MS: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85. Kolonne: Atlantis T3 5 μ M, 4,6 x 30 mm ID fra Waters, varmeregulert (40 °C) i Dionex TCC-3200-kompartimentet. Elueringsmiddel: A: H₂O + 0,04 % TFA; B: AcCN. Fremgangsmåte: Gradient: 5 % B → 95 % B over 1,00 min. Strømning: 4,5 ml/min. Deteksjon: UV/Vis og/eller ELSD, og
10 MS, t_R gis i min.

15 LC-MS-betingelser 07 (hvis ikke annet indikeres): Analytisk: Pumpe: Dionex HPG-3200RS MS: Thermo Finnigan MSQ Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85. Kolonne: Zorbax SB-AQ 3,5 μ m, 4,6 x 50 mm ID fra Agilent Technologies, varmeregulert (40 °C) i Dionex TCC-3200-kompartimentet. Elueringsmiddel: A: H₂O + 0,04 % TFA; B: AcCN; gradient: 5 % B → 95 % B over 1 min. strømning: 4,50 ml/min. Deteksjon: UV/Vis og/eller ELSD, og MS, t_R gis i min.

20 HPLC preparativ: X-Bridge C18 5 μ m, 50 x 19 mm ID fra Waters. Elueringsmiddel: A: H₂O + 0,5 % NH₄OH; B: AcCN; gradient: 10 % B → 90 % B over 5 min. Strømning: 40,0 ml/min. Deteksjon: UV/Vis og/eller ELSD, og MS, t_R gis i min.

25 NMR: *BrukerAvance 400* (400 MHz); *Varian Mercury 300* (300 MHz); kjemiske skift angis i ppm i forhold til det anvendte løsemiddelet; multiplisiteter: s = singlett, d = dublett, t = triplett, q = kvadruplett, p = pentuplett, hex = hekstett, hept = heptett, m = multiplett, br = bred, koblingskonstanter angis i Hz.

30 De følgende eksemplene illustrerer oppfinnelsen, men begrenser på ingen måte dens omfang.

Generelle prosedyrer**Generell prosedyre 1 (GP1): Amidbinding:**

I et hetteglass utstyrt med en magnetisk rørestav og under en inert atmosfære (N₂) ble den ønskede syren (1,5 ekv.) behandlet suksessivt med a) 2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-amin (0,1 mmol, 1,0 ekv.) 0,4 M i en 4 til 1 blanding av CH₂Cl₂/DMF (0,25 ml), b) en blanding av HOBt (2,0 ekv.), DMAP (0,25 ekv.) og DIPEA (2,0 ekv.) i CH₂Cl₂ (0,25 ml) og c) EDC (1,5 ekv.) i CH₂Cl₂ (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt inntil fullføring ved romtemperatur. Den resulterende løsningen ble lastet i en sprøyte inneholdende kiselgur fra International Sorbent Technology (isolute HM-N)(800 mg) kondisjonert med vann (0,6 ml), og sprøyten ble vasket med CH₂Cl₂ (5 × 1 ml). Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved preparativ HPLC ga det ønskede materialet.

Syntese av referanseforbindelser**Referanseforbindelse 1:*****N*-(2-((2-(metoksymetyl)tiazol-5-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksytsyre (WO 2009/077990, s. 112) (70,0 mg, 0,32 mmol) i CH₂Cl₂ (1,5 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (9,8 mg, 0,08 mmol), HOBt (52 mg, 0,39 mmol), EDC (154 mg, 0,81 mmol) og DIPEA (0,22 ml, 1,3 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((2-(metoksymetyl)tiazol-5-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-amin (73 mg, 0,32 mmol) i CH₂Cl₂ (1,5 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (5,0 ml), sjiktet ble separert, og den organiske fasen ble vasket med vann (5,0 ml) tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (4:6 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,29. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,94 min, [M+H]⁺ = 425,09.

Referanseforbindelse 2:***N*-(2-((5-(metoksymetyl)tiazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksytsyre (WO 2009/077990, s. 112) (61,0 mg, 0,28 mmol) i CH₂Cl₂ (1,5 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (8,5 mg, 0,07 mmol), HOBt (45,6 mg, 0,34 mmol), EDC (135 mg, 0,70 mmol) og DIPEA (0,19 ml, 1,12 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((5-(metoksymetyl)tiazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (63 mg, 0,28 mmol) i CH₂Cl₂ (1,5 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (5,0 ml), sjiktet ble separert, og den organiske fasen ble vasket med vann (5,0 ml) tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (4:6 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,29. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,92 min, [M+H]⁺ = 425,09.

Referanseforbindelse 3:***N*-(2-((5-(metoksymetyl)furan-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av kommersielt tilgjengelig 5-fenyloksazol-4-karboksytsyre (52 mg, 0,26 mmol) i CH₂Cl₂ (3,0 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (8,1 mg, 0,07 mmol), HOBt (42,8 mg, 0,32 mmol), EDC (127 mg, 0,66 mmol) og DIPEA (0,2 ml, 1,17 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((5-(metoksymetyl)furan-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (55 mg, 0,26 mmol) i CH₂Cl₂ (3,0 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (10,0 ml), sjiktet ble separert, og den organiske fasen ble vasket med vann (10,0 ml), etterfulgt av saltlake (10,0 ml) og

tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (6:4 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje: TLC: rf (6:4 hept-EA) = 0,23. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,87 min, [M+H]⁺ = 380,26

5 Referanseforbindelse 4:

***N*-(2-((5-(metoksymetyl)tiofen-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av kommersielt tilgjengelig 5-fenyloksazol-4-karboksytsyre (120 mg, 0,62 mmol) i CH₂Cl₂ (4,0 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (19 mg, 0,15 mmol), HOBt (103 mg, 0,74 mmol), EDC (301 mg, 1,54 mmol) og DIPEA (0,5 ml, 2,77 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 15 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((5-(metoksymetyl)tiofen-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (131 mg, 0,61 mmol) i CH₂Cl₂ (8,0 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (15,0 ml), sjiktet ble separert, og den organiske fasen ble vasket med 1 N HCl (15,0 ml), vann (15,0 ml), etterfulgt av saltlake (15,0 ml) og tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (gradient fra 85:15 hept-EA til 70:30 hept-EA) ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,2. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,90 min, [M+H]⁺ = 396,03

Referanseforbindelse 5:

***N*-(2-((4-(metoksymetyl)tiazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av kommersielt tilgjengelig 5-fenyloksazol-4-karboksytsyre (64 mg, 0,33 mmol) i CH₂Cl₂ (3,0 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (10 mg, 0,08 mmol), HOBt (55 mg, 0,39 mmol), EDC (157 mg, 0,82 mmol) og DIPEA (0,25 ml, 1,48 mmol), og

den resulterende blandingen ble omrørt i 15 min ved romtemperatur. En
 løsning av 2-((4-(metoksymetyl)thiazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin
 (74 mg, 0,33 mmol) i CH₂Cl₂ (3,5 ml) ble deretter tilsatt, og
 reaksjonsblanding ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blanding
 5 ble fortynnet med CH₂Cl₂ (15,0 ml), sjiktet ble separert, og den organiske
 fasen ble vasket med 1 N HCl (15,0 ml), vann (10,0 ml), etterfulgt av saltlake
 (10,0 ml) og tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under
 redusert trykk. Rensing av resten ved FC (gradient fra 90:10 hept-EA til
 60:40 hept-EA) ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. TLC: *r_f* (7:3 hept-
 10 EA) = 0,15. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,83 min, [M+H]⁺ = 397,21

Referanseforbindelse 6:

***N*-(2-((2-(metoksymetyl)thiazol-4-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenylsazol-4-karboksamid:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og
 15 under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av kommersielt tilgjengelig 5-
 fenylsazol-4-karboksytsyre (42 mg, 0,21 mmol) i CH₂Cl₂ (3,0 ml) behandlet
 ved romtemperatur med DMAP (6,6 mg, 0,05 mmol), HOBt (36 mg,
 0,26 mmol), EDC (102 mg, 0,53 mmol) og DIPEA (0,16 ml, 0,96 mmol), og
 den resulterende blandingen ble omrørt i 45 min ved romtemperatur. En
 20 løsning av 2-((2-(metoksymetyl)thiazol-4-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin
 (48 mg, 0,21 mmol) i CH₂Cl₂ (3,0 ml) ble deretter tilsatt, og
 reaksjonsblanding ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blanding
 ble fortynnet med CH₂Cl₂ (15,0 ml), sjiktet ble separert, og den organiske
 fasen ble vasket med 1 N HCl (10,0 ml), vann (5,0 ml), etterfulgt av saltlake
 25 (10,0 ml) og tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under
 redusert trykk. Rensing av resten ved FC (60:40 hept-EA) ga tittelforbindelsen
 som et hvitt faststoff. TLC: *r_f* (7:3 hept-EA) = 0,15. LC-MS-betingelser 07: *t_R*
 = 0,83 min, [M+H]⁺ = 397,23.

Referanseforbindelse 7:***N*-(2-((2-(metoksymetyl)thiazol-5-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid:**

- 5 I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av kommersielt tilgjengelig 5-fenyloksazol-4-karboksytsyre (30,0 mg, 0,16 mmol) i CH₂Cl₂ (1,0 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (4,8 mg, 0,04 mmol), HOBt (26 mg, 0,19 mmol), EDC (76 mg, 0,40 mmol) og DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol), og
- 10 den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((2-(metoksymetyl)thiazol-5-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (36 mg, 0,16 mmol) i CH₂Cl₂ (0,6 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblanding ble omrørt over natten ved romtemperatur. Løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved HPLC ga
- 15 tittelforbindelsen som et beige faststoff. TLC: *r_f* (4:6 hept-EA) = 0,30. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,87 min, [M+H]⁺ = 397,39.

Referanseforbindelse 8:***N*-(2-((5-(metoksymetyl)thiazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid:**

- 20 I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av kommersielt tilgjengelig 5-fenyloksazol-4-karboksytsyre (30 mg, 0,16 mmol) i CH₂Cl₂ (1,0 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (4,8 mg, 0,04 mmol), HOBt (26 mg, 0,19 mmol), EDC (76 mg, 0,40 mmol) og DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol), og
- 25 den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((5-(metoksymetyl)thiazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (36 mg, 0,16 mmol) i CH₂Cl₂ (0,6 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblanding ble omrørt over natten ved romtemperatur. Løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved forberedende HPLC ga
- 30 tittelforbindelsen som en gul olje. TLC: *r_f* (4:6 hept-EA) = 0,31. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,85 min, [M+H]⁺ = 397,40.

Referanseforbindelse 9:***N*-(2-((2-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-4-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid:**

- 5 I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av kommersielt tilgjengelig 5-fenyloksazol-4-karboksytsyre (18 mg, 0,10 mmol) i CH₂Cl₂ (1,0 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (3,0 mg, 0,02 mmol), HOBt (15,7 mg, 0,12 mmol), EDC (46,5 mg, 0,24 mmol) og DIPEA (0,07 ml, 0,39 mmol), og
- 10 den resulterende blandingen ble omrørt i 45 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((2-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-4-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (23,0 mg, 0,10 mmol) i CH₂Cl₂ (0,5 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (10,0 ml), sjiktet ble separert, og den organiske
- 15 fasen ble vasket med vann (5,0 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (50:50 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje. TLC: rf (50:50 hept-EA) = 0,27. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,86 min, [M+H]⁺ = 408,89.

Referanseforbindelse 10:

- 20 ***N*-(2-((2-(metoksymetyl)oksazol-4-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid:**

- I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksytsyre (WO 2009/077990, s. 112) (14 mg, 0,06 mmol) i CH₂Cl₂
- 25 (0,3 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (2 mg, 0,02 mmol), HOBt (10 mg, 0,08 mmol), EDC (31 mg, 0,16 mmol) og DIPEA (0,04 ml, 0,26 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 45 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((2-(metoksymetyl)oksazol-4-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (13 mg, 0,06 mmol) i CH₂Cl₂ (0,3 ml) ble deretter tilsatt,
- 30 og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (5 ml), den organiske fasen ble vasket

med vann (5 ml), tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:2 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje: TLC: *rf* (1:2 hept-EA) = 0,36. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,88 min, [M+H]⁺ = 408,69.

5 Referanseforbindelse 11:

***N*-(2-((4-acetyloksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksytsyre (WO 2009/077990, s. 112) (590 mg, 2,72 mmol) i CH₂Cl₂ (20 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (82 mg, 0,68 mmol), HOBt (441 mg, 3,62 mmol), EDC (1,3 g, 6,79 mmol) og DIPEA (1,8 ml, 10,86 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. En løsning av 1-(2-((4-amino-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)oksazol-4-yl)etanon (WO 2009/077990, s. 105) (562 mg, 2,72 mmol) i CH₂Cl₂ (7,0 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblanding ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blanding ble fortynnet med CH₂Cl₂ (50 ml), den organiske fasen ble vasket med vann (50 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (4:6 hept-EA) ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff: TLC: *rf* (4:6 hept-EA) = 0,35. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,88 min, [M+H]⁺ = 407,05.

Syntese av mellomprodukter

2-((5-(metoksymetyl)furan-2-yl)metyl)-4-nitro-2*H*-1,2,3-triazol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av (5-((4-nitro-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)furan-2-yl)metanol (WO 2009077990A1) (186 mg, 0,83 mmol) i CH₂Cl₂ (3,0 ml) tilsatt i en suspensjon av Ag₂O (288 mg, 1,24 mmol) og MeI (0,06 ml, 0,99 mmol). Den resulterende blandingen (beskyttet mot lys) ble omrørt over natten ved 40 °C. Reaksjonsblanding ble filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (7:3

hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: r_f (7:3 hept-EA) = 0,27.
LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,74 min.

2-((5-(metoksymetyl)furan-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-amin:

- 5 I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N_2) ble en blanding av 2-((5-(metoksymetyl)furan-2-yl)metyl)-4-nitro-2H-1,2,3-triazol (97 mg, 0,35 mmol), jernpulver (59 mg, 1,04 mmol) og NH_4Cl (94 mg, 1,74 mmol) i en blanding av EtOH (1,6 ml) og vann (0,8 ml) omrørt ved 90 °C i 2 h. Reaksjonsblandingen ble filtrert mens
- 10 den var varm og konsentrert under redusert trykk. CH_2Cl_2 (20 ml) ble tilsatt etterfulgt av 1 N NaOH (10 ml). Sjøktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (10 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (95:5 CH_2Cl_2 -MeOH) ga tittelforbindelsen som en
- 15 gul olje: TLC: r_f (95:5 CH_2Cl_2 -MeOH) = 0,39. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,51 min, $[M+H]^+$ = 209,34.

2-(metoksymetyl)tiofen:

- I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N_2) ble en løsning av kommersielt tilgjengelig tiofen-
- 20 2-ylmetanol (1,46 g, 12,8 mmol) i CH_2Cl_2 (7,5 ml) behandlet med MeI (3,0 ml, 48,2 mmol) etterfulgt av Ag_2O (4,44 g, 19,1 mmol), og den resulterende blandingen (beskyttet mot lys) ble omrørt over natten ved 40 °C. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (95:5 hept-EA) ga tittelforbindelsen
- 25 som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,67.

5-(metoksymetyl)tiofen-2-karbaldehyd:

- I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N_2) ble en løsning av 2-(metoksymetyl)tiofen (1,23 g, 9,58 mmol) i THF (50,0 ml) behandlet dråpevis ved -75 °C med N,N,N',N' -tetrametyl-etylendiamin (2,69 ml, 17,7 mmol) etterfulgt av n -BuLi (6,5 ml av
- 30

en 2,7 M løsning i heptan, 17,7 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt i 90 min ved -70 °C. DMF (4,03 ml, 52,1 mmol) ble deretter tilsatt, og den resulterende blandingen ble forsiktig varmet opp til romtemperatur. Blandingene ble deretter helt over mettet vandig NH₄Cl (40 ml) og det organiske sjiktet ble ekstrahert med EA (3 × 20 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (gradient fra 95:5 hept-EA til 85:15 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en oransje olje. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,62 min.

10 **(5-(metoksymetyl)tiofen-2-yl)metanol:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 5-(metoksymetyl)tiofen-2-karbaldehyd (782 mg, 5,01 mmol) i EtOH (10 ml) behandlet ved 0 °C med NaBH₄ (379 mg, 10,0 mmol), og den resulterende løsningen ble omrørt i 5 min ved 0 °C og deretter varmet opp til romtemperatur. Vann (5 ml) og EA (5 ml) ble tilsatt. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA (2 × 15 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltlake, tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,51 min.

20 **2-((5-(metoksymetyl)tiofen-2-yl)metyl)-4-nitro-2H-1,2,3-triazol:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av (5-(metoksymetyl)tiofen-2-yl)metanol (900 mg, 5,69 mmol) i tørr CH₂Cl₂ (20,0 ml) behandlet ved 0 °C med Et₃N (1,19 ml, 8,53 mmol) etterfulgt av DMAP (70 mg, 0,57 mmol) og Ms-Cl (0,57 ml, 7,39 mmol). Etter omrøring ved 0 °C i 1 h ble reaksjonen stanset med vann (5 ml). Sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 × 10 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi 1,38 ubehandlet (5-(metoksymetyl)tiofen-2-yl)metylmetsulfonat som en oransje olje. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,51 min. En løsning av dette råmaterialet i DMF (10,0 ml) ble tilsatt i en løsning av 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (7,05 g av en 9,6 % løsning i DMF, 5,93 mmol) i DMF (15,0 ml)

forbehandlet i 30 min med DIPEA (1,96 ml, 11,9 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved 50 °C. Vann (10 ml), etterfulgt av EA (10 ml), ble tilsatt. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA (2 × 15 ml), og de kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltlake, tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (gradient fra 95:5 hept-EA til 80:20 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje. TLC: *r_f* (8:2 hept-EA) = 0,36. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,80 min.

2-((5-(metoksymetyl)tiofen-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-amin:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en blanding av 2-((5-(metoksymetyl)tiofen-2-yl)metyl)-4-nitro-2H-1,2,3-triazol (169 mg, 0,67 mmol), jernpulver (131 mg, 2,33 mmol) og NH₄Cl (215 mg, 3,99 mmol) i en blanding av EtOH (4,6 ml) og vann (2,4 ml) omrørt ved 50 °C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert mens den var varm og konsentrert under redusert trykk. CH₂Cl₂ (20 ml) ble tilsatt etterfulgt av 3 N NaOH (5 ml). Sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 × 15 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,58 min, [M+H]⁺ = 225,18.

Metyl 2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)tiazol-4-karboksylat:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av metyl 2-(klormetyl)tiazol-4-karboksylat (S. A. Hermitage et al. *Organic Process Research & Development*, 5, 37–44, **2001**) (2,05 g, 10,7 mmol) i DMF (20,0 ml) tilsatt i en løsning av 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. *Organic preparations and procedures* 2 (2), 117–119, **1970**; P. N. Neuman *J. Heterocycl. Chem.* 8, 51–56, **1971**) (11,53 g av en 8 % løsning i DMF, 9,70 mmol) i DMF (20,0 ml) forbehandlet i 30 min med DIPEA (3,21 ml, 19,4 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved 50 °C. Vann (50 ml), etterfulgt av EA (50 ml), ble tilsatt. Sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA (2 × 50 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og

løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (gradient fra 60:40 hept-EA til 50:50 hept-EA)) ga tittelforbindelsen som et gult faststoff. TLC: r_f (6:4 hept-EA) = 0,31. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,67 min, $[M+H]^+$ = 270,21.

5 **(2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol-4-yl)metanol:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N_2) ble en løsning av metyl 2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol-4-karboksylat (1,10 g, 4,08 mmol) i THF (30 ml) behandlet dråpevis ved 0 °C med DiBAL-H (14,3 ml av en 1,0 M løsning i THF, 14,3 mmol), og den resulterende løsningen ble omrørt i 1 h ved 0 °C. Rochelles saltløsning (100 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA (2 × 40 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over $MgSO_4$ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,53 min; $[M+H]^+$ = 241,95.

4-(metoksymetyl)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N_2) ble en løsning av (2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol-4-yl)metanol (672 mg, 2,79 mmol) i CH_2Cl_2 (15,0 ml) tilsatt i en suspensjon av Ag_2O (968 mg, 4,18 mmol) og MeI (0,52 ml, 8,36 mmol). Den resulterende blandingen (beskyttet mot lys) ble omrørt over natten ved 40 °C. Reaksjonsblanding ble filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (6:4 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,66 min, $[M+H]^+$ = 226,27.

25 **2-((4-(metoksymetyl)thiazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-amin:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N_2) ble en blanding av 4-(metoksymetyl)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol (85 mg, 0,31 mmol), jernpulver (66 mg, 1,17 mmol) og NH_4Cl (108 mg, 2,0 mmol) i en blanding av EtOH (2,0 ml) og vann (1,0 ml) omrørt ved 75 °C i 25 min. Reaksjonsblanding ble filtrert mens den var varm og konsentrert under redusert trykk. CH_2Cl_2 (15 ml) ble

tilsatt etterfulgt av 1 N NaOH (10 ml). Sjøktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser

5 07: t_R = 0,47 min, [M+H]⁺ = 226,30.

Etyl 4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol-2-karboksylat:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av etyl 4-(klormetyl)thiazol-2-karboksylat (WO 2009077990 A1) (2,16 g, 10,5 mmol) i DMF (15,0 ml) tilsatt

10 i en løsning av 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. *Organic preparations and procedures* 2 (2), 117–119, **1970**; P. N. Neuman *J. Heterocycl. Chem.* 8, 51–56, **1971**) (8,0 g av en 10 % løsning i DMF, 7,01 mmol) i DMF (15,0 ml) forbehandlet i 30 min med DIPEA (1,82 ml, 2,33 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved 50 °C. Vann

15 (50 ml), etterfulgt av EA (50 ml), ble tilsatt. Sjøktene ble separert, og det vandige sjiktet ble vasket med vann (50 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (60:40 hept-EA)) ga tittelforbindelsen som en gul olje. TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,36. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,76 min, [M+H]⁺ = 284,28.

20 **(4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol-2-yl)metanol:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av etyl 4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol-2-karboksylat (845 mg, 2,98 mmol) i THF (30 ml) behandlet

25 dråpevis ved 0 °C med DiBAL-H (11,3 ml av en 1,0 M løsning i toluen, 11,3 mmol), og den resulterende løsningen ble omrørt i 1 h ved 0 °C. Rochelles saltløsning (100 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA (2 × 40 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC

30 (40:60 hept-EA)) ga tittelforbindelsen som en gul olje. TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,25. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,54 min, [M+H]⁺ = 241,95.

2-(metoksymetyl)-4-((4-nitro-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 4-((4-nitro-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol-2-yl)metanol (419 mg, 1,74 mmol) i CH₂Cl₂ (15,0 ml) tilsatt i
 5 en suspensjon av Ag₂O (604 mg, 2,61 mmol) og MeI (0,33 ml, 5,21 mmol). Den resulterende blandingen (beskyttet mot lys) ble omrørt over natten ved 40 °C. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:1 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,36. LC-MS-betingelser 07: t_R =
 10 0,68 min, [M+H]⁺ = 256,27.

2-((2-(metoksymetyl)thiazol-4-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en blanding av 2-(metoksymetyl)-4-((4-nitro-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol (200 mg, 0,78 mmol), jernpulver (133 mg,
 15 2,35 mmol) og NH₄Cl (212 mg, 3,92 mmol) i en blanding av EtOH (10,0 ml) og vann (5,0 ml) omrørt ved 100 °C i 2 h. Reaksjonsblandingen ble filtrert mens den var varm og konsentrert under redusert trykk. CH₂Cl₂ (40 ml) ble tilsatt etterfulgt av 1 N NaOH (20 ml). Sjøktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 × 10 ml). De kombinerte organiske
 20 ekstraktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som ble renset ved preparativ HPLC for å gi en fargeløs olje. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,47 min, [M+H]⁺ = 226,30.

(*E*)-(2-styryloksazol-4-yl)metanol:

25 I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av (*E*)-etyl-2-styryloksazol-4-karboksylat (WO 2009077990 A1) (8,5 g, 34,9 mmol) i THF (28,3 ml) behandlet dråpevis ved 0 °C med DiBAL-H (85,0 ml av en 1,0 M løsning i toluen, 85,0 mmol), og den resulterende løsningen ble omrørt i 1,5 h ved
 30 0 °C. Rochelles saltløsning ble tilsatt etterfulgt av EA, og blandingen ble omrørt i 24 h ved romtemperatur. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA

(3 × 40 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en oransje olje. TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,20. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,71 min, [M+H]⁺ = 202,15.

5 **(E)-4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)-2-styryloksazol:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av (*E*)-(2-styryloksazol-4-yl)metanol (5,40 g, 26,8 mmol) i CH₂Cl₂ (56,0 ml) behandlet ved romtemperatur med *tert*-butylklordimetylsilan (8,52 g, 53,67 mmol) etterfulgt av imidazol (3,69 g, 53,67 mmol) og den resulterende suspensjonen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur. Vann ble tilsatt. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (gradient fra hept til 9:1 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje. TLC: rf (9:1 hept-EA) = 0,35. LC-MS-betingelser 07: t_R = 1,08 min, [M+H]⁺ = 316,13.

4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)oksazol-2-karbaldehyd:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av NaIO₄ (726 mg, 3,33 mmol) i vann (6,6 ml) langsomt tilsatt i en kraftig omrørt suspensjon av silikagel (4,46 g) i aceton (13,2 ml). Blandingen ble deretter konsentrert under redusert trykk, det klumpete faststoffet ble blandet i CH₂Cl₂, og løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk. CH₂Cl₂ (16,5 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble behandlet ved romtemperatur med (*E*)-4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)-2-styryloksazol (350 mg, 1,1 mmol) og RuCl₃-hydrat (7,8 mg, 0,03 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i mørket over natten, filtrert gjennom silikagel og konsentrert under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en rød olje. TLC: rf (1:3 EA-Hept) = 0,51. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,64 min.

1-(4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)oksazol-2-yl)etanol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)oksazol-2-karbaldehyd (268 mg, 1,11 mmol) i CH₂Cl₂ (9,2 ml) behandlet dråpevis ved 0 °C med trimetylaluminium (1,11 ml av en 2,0 M løsning i toluen, 2,22 mmol), og den resulterende gule løsningen ble omrørt i 45 min ved 0 °C. Mettet vandig NH₄Cl ble tilsatt i reaksjonsblandingen som ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 × 25 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:1 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: *r_f* (1:1 hept-EA) = 0,40. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,85 min, [M]⁺ = 257,81.

1-(4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)oksazol-2-yl)etanon:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 1-(4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)oksazol-2-yl)etanol (260 mg, 1,01 mmol) i AcCN (7,1 ml) behandlet ved romtemperatur med MnO₂ (1488 mg, 5,05 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. TLC: *r_f* (2:1 hept-EA) = 0,55. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,96 min, [M]⁺ = 255,89.

2-(4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)oksazol-2-yl)propan-2-ol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 1-(4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)oksazol-2-yl)etanon (171 mg, 0,67 mmol) i CH₂Cl₂ (5,6 ml) behandlet dråpevis ved 0 °C med trimetylaluminium (0,56 ml av en 2,0 M løsning i toluen, 1,12 mmol), og den resulterende gule løsningen ble omrørt i 90 min ved 0 °C. Mettet vandig NH₄Cl ble tilsatt i reaksjonsblandingen som ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 × 25 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og

løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: $t_R = 0,88$ min, $[M+H]^+ = 272,20$.

4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)-2-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol:

- 5 I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N_2) ble en løsning av 2-(4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)oksazol-2-yl)propan-2-ol (153 mg, 0,56 mmol) i CH_2Cl_2 (0,4 ml) behandlet med MeI (0,08 ml, 1,35 mmol) etterfulgt av Ag_2O (196 mg, 0,85 mmol). Den resulterende blandingen (beskyttet mot lys) ble
- 10 omrørt over natten ved 40 °C. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (7:3 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en oransje olje. TLC: rf (7:3 hept-EA) = 0,40. LC-MS-betingelser 07: $t_R = 0,99$ min, $[M+H]^+ = 286,20$.

(2-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-4-yl)metanol:

- 15 I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk røresta og under inert atmosfære (N_2) ble en løsning av 4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)-2-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol (110 mg, 0,39 mmol) i THF (1,8 ml) behandlet ved 0 °C med TBAF (0,39 ml av en 1 M løsning i THF, 0,39 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i
- 20 45 min ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EA (10 ml), vasket med mettet vandig. NH_4Cl (5 ml) og saltlake, tørket over $MgSO_4$ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (3:7 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: rf (3:7 hept-EA) = 0,20. LC-MS-betingelser 07: $t_R = 0,44$ min, $[M+H]^+ = 172,01$.

- 25 **2-(2-metoksypropan-2-yl)-4-((4-nitro-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)oksazol:**

- I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N_2) ble en løsning av (2-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-4-yl)metanol (31 mg, 0,18 mmol) i tørr CH_2Cl_2 (1,4 ml) behandlet
- 30 ved 0 °C med Et_3N (0,03 ml, 0,23 mmol) etterfulgt av DMAP (2,2 mg, 0,02 mmol) og Ms-Cl (0,02 ml, 0,23 mmol). Etter omrøring ved 0 °C i 30 min ble

reaksjonen stanset med vann (10 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi 44 mg ubehandlet 2-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-4-yl)metylmetsulfonat som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,62 min, [M+H]⁺ = 250,00. En

5 løsnings av dette råmaterialet (44 mg) i DMF (0,4 ml) ble tilsatt i en løsning av 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. *Organic preparations and procedures* 2 (2), 117–119, **1970**; P. N. Neuman *J. Heterocycl. Chem.* 8, 51–56, **1971**) (203 mg av en 9,6 % løsning i DMF, 0,17 mmol) i DMF (0,4 ml) forbehandlet i 30 min med DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmol), og

10 reaksjonsblandingen ble omrørt i 24 h ved 50 °C. Vann (5 ml), etterfulgt av EA (5 ml), ble tilsatt. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA (10 ml), og de kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:1 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: r_f (1:1 hept-EA) = 0,43.

15 LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,72 min, [M]⁺ = 267,96.

2-((2-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-4-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-amin:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en blanding av 2-(2-metoksypropan-2-yl)-4-

20 ((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)oksazol (33 mg, 0,12 mmol), jernpulver (21 mg, 0,37 mmol) og NH₄Cl (33 mg, 0,62 mmol) i en blanding av EtOH (0,4 ml) og vann (0,2 ml) omrørt ved 85 °C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert mens den var varm og konsentrert under redusert trykk. CH₂Cl₂ (5 ml) ble tilsatt etterfulgt av 1 N NaOH (5 ml). Sjiktene ble separert, og det

25 vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (5 × 5 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en oransje olje. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,51 min; [M]⁺ = 237,17.

2-brom-5-(metoksymetyl)triazol:

30 I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av (2-bromtriazol-5-yl)metanol (WO 2009/077990, s. 92) (1,19 g, 6,11 mmol) i CH₂Cl₂ (4,0 ml) behandlet med

Mel (0,46 ml, 7,33 mmol) etterfulgt av Ag₂O (2,12 g, 9,16 mmol), og den resulterende blandingen (beskyttet mot lys) ble omrørt over natten ved 40 °C. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (7:3 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje: TLC: *r_f* (7:3 hept-EA) = 0,33. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,66 min, [M+H]⁺ = 209,93.

(5-(metoksymetyl)thiazol-2-yl)metanol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-brom-5-(metoksymetyl)thiazol (944 mg, 4,54 mmol) i Et₂O (10,0 ml) behandlet dråpevis ved -70 °C med *n*-BuLi (2,98 ml av en 1,6 M løsning i heksan, 4,76 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min ved -70 °C. DMF (0,56 ml, 7,26 mmol) ble deretter tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 20 min ved -70 °C. Mettet vandig NH₄Cl ble tilsatt, det organiske sjiktet ble ekstrahert med EA (3 × 20 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk for å gi 543 mg 5-(metoksymetyl)thiazol-2-karbaldehyd som en gul olje: TLC: *r_f* (9:1 hept-EA) = 0,32. En løsning av dette materialet i MeOH (10 ml) ble behandlet ved 0 °C med NaBH₄ (169 mg, 4,29 mmol). Etter 15 min ved 0 °C ble vann etterfulgt av EA tilsatt. Det organiske sjiktet ble ekstrahert med EA (3 × 20 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:2 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: *r_f* (1:2 hept-EA) = 0,25. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,42 min, [M+H]⁺ = 160,17.

5-(metoksymetyl)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 5-(metoksymetyl)thiazol-2-yl)metanol (201 mg, 1,26 mmol) i tørr CH₂Cl₂ (10,0 ml) behandlet ved 0 °C med Et₃N (0,23 ml, 1,63 mmol) etterfulgt av DMAP (15,6 mg, 0,13 mmol) og Ms-Cl (0,13 ml, 1,59 mmol). Etter omrøring ved 0 °C i 30 min ble reaksjonen stanset med vann (10 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi 300 mg

ubehandlet 5-(metoksymetyl)thiazol-2-yl)metylmetsulfonat som en oransje olje. LC-MS-betingelser 07: $t_R = 0,59$ min, $[M+H]^+ = 238,07$. En løsning av dette råmaterialet (300 mg) i DMF (3,0 ml) ble tilsatt i en løsning av 4-nitro-2H-[1,2,3]thiazol (1,50 g av en 9,6 % løsning i DMF, 1,26 mmol) i DMF (3,0 ml) forbehandlet i 30 min med DIPEA (0,43 ml, 2,53 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 24 h ved 50 °C. Vann (10 ml), etterfulgt av EA (10 ml), ble tilsatt. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA (10 ml), og de kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over $MgSO_4$ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:1 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: r_f (1:1 hept-EA) = 0,29. LC-MS-betingelser 07: $t_R = 0,70$ min, $[M+H]^+ = 255,85$.

2-((5-(metoksymetyl)thiazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-thiazol-4-amin:

I en flammertørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N_2) ble en blanding av 5-(metoksymetyl)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-thiazol-2-yl)metyl)thiazol (80 mg, 0,31 mmol), jernpulver (53 mg, 0,93 mmol) og NH_4Cl (84 mg, 1,56 mmol) i en blanding av EtOH (1,0 ml) og vann (0,5 ml) omrørt ved 85 °C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert mens den var varm og konsentrert under redusert trykk. CH_2Cl_2 (5 ml) ble tilsatt etterfulgt av 1 N NaOH (5 ml). Sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 × 5 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+ = 226,17$.

(5-(((tert-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)thiazol-2-yl)metsanol:

I en flammertørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N_2) ble en løsning av 2-brom-5-(((tert-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)thiazol (WO 2009/077990, s. 92) (2,0 g, 6,49 mmol) i Et_2O (14,0 ml) behandlet dråpevis ved -70 °C med *n*-BuLi (4,25 ml av en 1,6 M løsning i heksan, 6,81 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min ved -70 °C. DMF (0,80 ml, 10,38 mmol) ble deretter tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 20 min ved -70 °C. Mettet vandig NH_4Cl ble tilsatt, det organiske sjiktet ble ekstrahert med EA (3

× 20 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over MgSO₄ og
 filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk for å gi 1,50 g 5-
 (((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)thiazol-2-karbaldehyd som en gul olje:
 TLC: rf (9:1 hept-EA) = 0,31. LC-MS-betingelser 07: t_R = 1,00 min, [M+H]⁺ =
 5 257,93. En løsning av dette materialet i MeOH (10 ml) ble behandlet ved 0 °C
 med NaBH₄ (286 mg, 7,25 mmol). Etter 30 min ved 0 °C ble vann etterfulgt
 av EA tilsatt. Det organiske sjiktet ble ekstrahert med EA (3 × 20 ml), og de
 kombinerte organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og
 løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:1
 10 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,33.
 LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,87 min, [M+H]⁺ = 260,06.

5-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)metyl)-2-(metoksymetyl)thiazol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og
 under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 5-(((*tert*-
 15 butyldimetylsilyl)oksy)metyl)thiazol-2-yl)metanol (1,21 g, 4,65 mmol) i CH₂Cl₂
 (3,0 ml) behandlet med MeI (0,35 ml, 5,57 mmol) etterfulgt av Ag₂O (1,61 g,
 6,97 mmol), og den resulterende blandingen (beskyttet mot lys) ble omrørt
 over natten ved 40 °C. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og løsemiddelet ble
 fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (4:1 hept-EA) ga
 20 tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: rf (4:1 hept-EA) = 0,27. LC-MS-
 betingelser 07: t_R = 0,99 min, [M+H]⁺ = 273,95.

(2-(metoksymetyl)thiazol-5-yl)metanol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og
 under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 5-(((*tert*-
 25 butyldimetylsilyl)oksy)metyl)-2-(metoksymetyl)thiazol (721 mg, 2,64 mmol) i
 THF (20 ml) behandlet ved 0 °C med TBAF (5,30 ml av en 1 M løsning i THF,
 5,30 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 45 min ved 0 °C.
 Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EA, vasket med mettet vandig NH₄Cl
 og saltlake, tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under
 30 redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:9 hept-EA) ga tittelforbindelsen
 som en fargeløs olje: TLC: rf (1:9 hept-EA) = 0,27. LC-MS-betingelser 07: t_R
 = 0,41 min, [M+H]⁺ = 160,01.

2-(metoksymetyl)-5-((4-nitro-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-(metoksymetyl)thiazol-5-yl)metanol (319 mg, 2,00 mmol) i tørr CH₂Cl₂ (15,0 ml) behandlet ved 0 °C med Et₃N (0,36 ml, 2,59 mmol) etterfulgt av DMAP (25 mg, 0,20 mmol) og Ms-Cl (0,20 ml, 2,53 mmol). Etter omrøring ved 0 °C i 30 min ble reaksjonen stanset med vann (10 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi 469 mg (kvant.) ubehandlet 2-(metoksymetyl)thiazol-5-yl)metylmetsulfonat som en gul olje: TLC: *r_f* (1:4 hept-EA) = 0,39. En løsning av dette råmaterialet (469 mg) i DMF (4,5 ml) ble tilsatt i en løsning av 4-nitro-2*H*-[1,2,3]triazol (2,35 g av en 9,6 % løsning i DMF, 1,98 mmol) i DMF (4,5 ml) forbehandlet i 30 min med DIPEA (0,68 ml, 3,96 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 dager ved 50 °C. Vann (10 ml), etterfulgt av EA (10 ml), ble tilsatt. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA (10 ml), og de kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:1 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: *r_f* (1:1 hept-EA) = 0,33. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,72 min, [M+H]⁺ = 255,95.

2-((2-(metoksymetyl)thiazol-5-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en blanding av 2-(metoksymetyl)-5-((4-nitro-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)thiazol (109 mg, 0,43 mmol), jernpulver (72 mg, 1,28 mmol) og NH₄Cl (115 mg, 2,14 mmol) i en blanding av EtOH (2,0 ml) og vann (1,0 ml) omrørt ved 85 °C i 15 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert mens den var varm og konsentrert under redusert trykk. CH₂Cl₂ (5 ml) ble tilsatt etterfulgt av 1 N NaOH (5 ml). Sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 × 5 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,50 min; [M+H]⁺ = 225,93.

2-(2-(klormetyl)oksazol-4-yl)propan-2-ol:

- I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av metyl 2-(klormetyl)oksazol-4-karboksylat (Organic Process Research & Development **2001**, 5, 37–44) (13,00 g, 74,04 mmol) i THF (433 ml) behandlet dråpevis ved 0 °C med metylmagnesiumklorid (51,8 ml av en 3,0 M løsning i THF, 155,49 mmol), og den resulterende oransje løsningen ble omrørt i 1,5 h ved 0 °C.
- Reaksjonsblandingen ble forsiktig helt over en iskjølt mettet vandig NH₄Cl-løsning (300 ml). Den ble ekstrahert med EA (3 × 200 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltlake (300 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (6:4 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: *r_f* (6:4 hept-EA) = 0,24. LC-MS-betingelser 06: *t_R* = 0,49 min.

2-(klormetyl)-4-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol:

- I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-(2-(klormetyl)oksazol-4-yl)propan-2-ol (200 mg, 1,14 mmol) i MeI (3,5 ml) behandlet med Ag₂O (396 mg, 1,71 mmol), og den resulterende blandingen (beskyttet mot lys) ble omrørt i 26 h ved 40 °C. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og MeI ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (7:3 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje: TLC: *r_f* (7:3 hept-EA) = 0,33. LC-MS-betingelser 06: *t_R* = 0,64 min, [M+H]⁺ = 190,17.

4-(2-metoksypropan-2-yl)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)oksazol:

- I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-(klormetyl)-4-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol (134 mg, 0,71 mmol) i DMF (2,0 ml) tilsatt i en løsning av 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. *Organic preparations and procedures* 2 (2), 117–119, **1970**; P. N. Neuman *J. Heterocycl. Chem.* 8, 51–56, **1971**) (1,01 g av en 8 % løsning i DMF, 0,71 mmol) i DMF (2,0 ml) forbehandlet i 30 min med DIPEA (0,24 ml, 1,41 mmol), og

reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved 50 °C. Vann (16 ml), etterfulgt av EA (16 ml), ble tilsatt. Sjøktene ble separert, og det organiske sjiktet ble vasket med vann (3 × 6 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:1 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: *r_f* (1:1 hept-EA) = 0,33. LC-MS-betingelser 06: *t_R* = 0,69 min, [M+H]⁺ = 268,13.

2-((4-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-amin:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en blanding av 4-(2-metoksypropan-2-yl)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)oksazol (56 mg, 0,21 mmol), jernpulver (35 mg, 0,63 mmol) og NH₄Cl (57 mg, 1,05 mmol) i en blanding av EtOH (1,0 ml) og vann (0,5 ml) omrørt ved 85 °C i 15 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert mens den var varm og konsentrert under redusert trykk. CH₂Cl₂ (2 ml) ble tilsatt etterfulgt av 1N NaOH (2 ml). Sjøktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser 06: *t_R* = 0,46 min; [M+H]⁺ = 238,09.

20 (2-(klormetyl)oksazol-4-yl)metanol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av metyl 2-(klormetyl)oksazol-4-karboksylat (Organic Process Research & Development **2001**, 5, 37–44) (12,50 g, 71,20 mmol) i THF (400 ml) behandlet dråpevis ved 0 °C med DiBAL-H (242 ml av en 1,0 M løsning i THF, 242,0 mmol), og den resulterende løsningen ble omrørt i 1 h ved 0 °C og deretter tillatt å varmes opp til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble forsiktig helt over en Rochelles saltløsning (600 ml), og EA (250 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1,5 h. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA (2 x 250 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:4 hept-EA) ga

tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: r_f (1:4 hept-EA) = 0,28. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,39 min; $[M+H]^+$ = 147,98.

2-(klormetyl)-4-(metoksymetyl)oksazol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og
 5 under inert atmosfære (N_2) ble en løsning av 2-(klormetyl)oksazol-4-yl)metanol (8,00 g, 54,22 mmol) i CH_2Cl_2 (32,0 ml) behandlet med Mel (4,05 ml, 65,06 mmol) etterfulgt av Ag_2O (18,85 g, 81,32 mmol), og den resulterende blandingen (beskyttet mot lys) ble omrørt over natten ved 40 °C. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under
 10 redusert trykk. Rensing av resten ved FC (6:4 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: r_f (6:4 hept-EA) = 0,31. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,54 min, $[M+H]^+$ = 162,00.

4-(metoksymetyl)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)oksazol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og
 15 under inert atmosfære (N_2) ble en løsning av 2-(klormetyl)-4-(metoksymetyl)oksazol (1,38 g, 8,55 mmol) i DMF (24,0 ml) tilsatt i en løsning av 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. *Organic preparations and procedures* 2 (2), 117–119, **1970**; P. N. Neuman *J. Heterocycl. Chem.* 8, 51–56, **1971**) (10,16 g av en 9,6 % løsning i DMF, 8,55 mmol) i DMF
 20 (24,0 ml) forbehandlet i 30 min med DIPEA (2,93 ml, 17,10 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved 50 °C. Vann (200 ml), etterfulgt av EA (200 ml), ble tilsatt. Sjøktene ble separert, og det organiske sjiktet ble vasket med vann (3 × 70 ml), tørket over $MgSO_4$ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (4:6
 25 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: r_f (4:6 hept-EA) = 0,38. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,63 min.

2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-amin:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og
 under inert atmosfære (N_2) ble en blanding av 4-(metoksymetyl)-2-((4-nitro-
 30 2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)oksazol (1,46 g, 6,10 mmol), jernpulver (1,03 g, 18,31 mmol) og NH_4Cl (1,65 g, 30,52 mmol) i en blanding av EtOH (30,0 ml)

og vann (15,0 ml) omrørt ved 85 °C i 15 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert mens den var varm og konsentrert under redusert trykk. CH₂Cl₂ (55 ml) ble tilsatt etterfulgt av 1 N NaOH (33 ml). Sjøktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (5 × 50 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,42 min; [M+H]⁺ = 210,09.

Metyl 2-(acetoksymetyl)oksazol-4-karboksylat:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av metyl 2-(klormetyl)oksazol-4-karboksylat (Organic Process Research & Development **2001**, 5, 37–44) (20,00 g, 113,91 mmol) i eddiksyre (80 ml) behandlet med eddikanhydrid (8,0 ml) etterfulgt av natriumacetat (39,72 g, 484,14 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 120 °C i 3 h. EA (400 ml) ble tilsatt ved romtemperatur, og suspensjonen ble nøytralisert med mettet vandig natriumkarbonat. Sjøktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA (2 × 400 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. LC-MS-betingelser 06: t_R = 0,48 min, [M+H]⁺ = 200,41.

Metyl 2-(hydroksymetyl)oksazol-4-karboksylat:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med et magnetisk røreverk og under inert atmosfære (N₂) ble natrium (1,32 g, 57,42 mmol) tilsatt porsjonsvis i MeOH (145 ml). Metyl 2-(acetoksymetyl)oksazol-4-karboksylat (23,30 g, 116,99 mmol) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur. Mettet vandig NH₄Cl (760 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med EA (2 × 760 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff: TLC: r_f (1:9 hept-EA) = 0,33. LC-MS-betingelser 06: t_R = 0,31 min, [M+H]⁺ = 158,15.

Metyl 2-(metoksymetyl)oksazol-4-karboksylat:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av metyl 2-(hydroksymetyl)oksazol-4-karboksylat (231 mg, 1,47 mmol) i CH₂Cl₂ (0,9 ml) behandlet med MeI (0,11 ml, 1,76 mmol) etterfulgt av Ag₂O (511 mg, 2,21 mmol), og den resulterende blandingen (beskyttet mot lys) ble omrørt over natten ved 40 °C. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:1 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje: TLC: rf (1:1 hept-EA) = 0,33. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,49 min, [M+H]⁺ = 172,20.

(2-(metoksymetyl)oksazol-4-yl)metanol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av metyl 2-(metoksymetyl)oksazol-4-karboksylat (192 mg, 1,12 mmol) i THF (11 ml) behandlet dråpevis ved 0 °C med LiAlH₄ (1,35 ml av en 1,0 M løsning i THF, 1,35 mmol), og den resulterende løsningen ble omrørt i 20 min ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble forsiktig behandlet med vann (1,0 ml) 1 N NaOH (1,0 ml) etterfulgt av vann (1,0 ml), og blandingen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur. Den resulterende suspensjonen ble filtrert og ekstrahert med EA, og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en brun olje. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,33 min; [M+H]⁺ = 144,08.

2-(metoksymetyl)-4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)oksazol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av (2-(metoksymetyl)oksazol-4-yl)metanol (76 mg, 0,53 mmol) i tørr CH₂Cl₂ (5 ml) behandlet ved 0 °C med Et₃N (0,10 ml, 0,69 mmol) etterfulgt av DMAP (6,6 mg, 0,05 mmol) og Ms-Cl (0,05 ml, 0,67 mmol). Etter omrøring ved 0 °C i 30 min ble reaksjonen stanset med vann (5 ml). De organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi 118 mg ubehandlet (2-(metoksymetyl)oksazol-4-yl)metyl metansulfonat som en brun

olje. LC-MS-betingelser 07: $t_R = 0,51$ min, $[M+H]^+ = 222,02$. En løsning av dette råmaterialet (118 mg) i DMF (1,3 ml) ble tilsatt i en løsning av 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (635 mg av en 9,6 % løsning i DMF, 0,53 mmol) i DMF (1,3 ml) forbehandlet i 30 min med DIPEA (0,18 ml, 1,07 mmol), og
 5 reaksjonsblandingen ble omrørt i 24 h ved 50 °C. Vann (10 ml), etterfulgt av EA (10 ml), ble tilsatt. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EA (10 ml), og de kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over $MgSO_4$ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:1 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: r_f (1:1 hept-EA) = 0,31.
 10 LC-MS-betingelser 07: $t_R = 0,62$ min, $[M+H]^+ = 240,10$.

2-((2-(metoksymetyl)oksazol-4-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-amin:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N_2) ble en blanding av 2-(metoksymetyl)-4-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)oksazol (21 mg, 0,09 mmol), jernpulver (15 mg,
 15 0,26 mmol) og NH_4Cl (24 mg, 0,44 mmol) i en blanding av EtOH (1,0 ml) og vann (0,5 ml) omrørt ved 85 °C i 15 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert mens den var varm og konsentrert under redusert trykk. CH_2Cl_2 (5 ml) ble tilsatt etterfulgt av 1 N NaOH (5 ml). Sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 × 5 ml). De kombinerte organiske
 20 ekstraktene ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: $t_R = 0,41$ min; $[M+H]^+ = 210,22$.

2-(klormetyl)-4-(etoksymetyl)oksazol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og
 25 under inert atmosfære (N_2) ble en løsning av 2-(klormetyl)oksazol-4-yl)metanol (500 mg, 3,39 mmol) i CH_2Cl_2 (2,0 ml) behandlet med EtI (0,28 ml, 3,39 mmol) etterfulgt av Ag_2O (1,18 g, 5,08 mmol), og den resulterende blandingen (beskyttet mot lys) ble omrørt over natten ved 40 °C. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og løsemiddelet ble fjernet under
 30 redusert trykk. Rensing av resten ved FC (7:3 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: r_f (7:3 hept-EA) = 0,29. LC-MS-betingelser 07: $t_R = 0,62$ min, $[M+H]^+ = 176,26$.

4-(etoksymetyl)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)oksazol:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-(klormetyl)-4-(etoksymetyl)oksazol (260 mg, 1,48 mmol) i DMF (4,2 ml) tilsatt i en løsning av 4-nitro-2H-[1,2,3]triazol (T. E. Eagles et al. *Organic preparations and procedures* 2 (2), 117–119, **1970**; P. N. Neuman *J. Heterocycl. Chem.* 8, 51–56, **1971**) (1,76 g av en 9,6 % løsning i DMF, 1,48 mmol) i DMF (4,2 ml) forbehandlet i 30 min med DIPEA (0,51 ml, 2,96 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved 50 °C. Vann (20 ml), etterfulgt av EA (20 ml), ble tilsatt. Sjøktene ble separert, og det organiske sjiktet ble vasket med vann (3 × 10 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (1:1 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: *r_f* (1:1 hept-EA) = 0,40. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,69 min, [M+H]⁺ = 254,06.

2-((4-(etoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-amin:

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en blanding av 4-(etoksymetyl)-2-((4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)oksazol (115 mg, 0,45 mmol), jernpulver (77 mg, 1,36 mmol) og NH₄Cl (123 mg, 2,27 mmol) i en blanding av EtOH (2,4 ml) og vann (1,2 ml) omrørt ved 85 °C i 15 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert mens den var varm og konsentrert under redusert trykk. CH₂Cl₂ (25 ml) ble tilsatt etterfulgt av 1 N NaOH (25 ml). Sjøktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (5 × 25 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,48 min; [M+H]⁺ = 224,09.

Fremstilling av eksempler**Eksempel 1:*****N*-(2-((4-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid:**

5

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksytsyre (WO 2009/077990, s. 112) (40,0 mg, 0,18 mmol) i CH₂Cl₂ (1,0 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (5,6 mg, 0,05 mmol),

10 HOBt (29,9 mg, 0,22 mmol), EDC (88,3 mg, 0,46 mmol) og DIPEA (0,13 ml, 0,74 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 45 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((4-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (43,7 mg, 0,18 mmol) i CH₂Cl₂ (0,8 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved

15 romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (2,0 ml), sjiktene ble separert, og den organiske fasen ble vasket med vann (2,0 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (4:6 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,35. LC-MS-betingelser 06: t_R = 0,94 min, [M+H]⁺ =

20 437,34.

Eksempel 2:***N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og

25 under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksytsyre (WO 2009/077990, s. 112) (1,14 g, 5,26 mmol) i CH₂Cl₂ (30 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (160 mg, 1,31 mmol), HOBt (854 mg, 6,32 mmol), EDC (2,52 g, 13,15 mmol) og DIPEA (3,60 ml, 21,03 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 45 min ved

30 romtemperatur. En løsning av 2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (1,10 g, 5,26 mmol) i CH₂Cl₂ (22 ml) ble deretter tilsatt,

og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur.

Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (45 ml), sjiktene ble separert, og den organiske fasen ble vasket med vann (45 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (4:6 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,20. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,88 min, [M+H]⁺ = 409,11.

Eksempel 3:

***N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-fenyloksazol-4-karboksamid:**

10 I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-metyl-5-fenyloksazol-4-karboksytsyre (WO 2009/077990, s. 113) (955 mg, 4,70 mmol) i CH₂Cl₂ (27 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (143 mg, 1,17 mmol), HOBT (763 mg, 5,65 mmol), EDC (2,25 g, 11,75 mmol) og DIPEA (3,22 ml, 15 18,80 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 45 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (983 mg, 4,70 mmol) i CH₂Cl₂ (20 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (40 ml), sjiktene ble separert, og den 20 organiske fasen ble vasket med vann (40 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved krystallisering for EA for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff: TLC: rf (4:6 hept-EA) = 0,14. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,84 min, [M+H]⁺ = 395,44.

25 Eksempel 4:

***5*-(3-klorfenyl)-*N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyloksazol-4-karboksamid:**

Syntetisert ifølge GP1 ved anvendelse av 5-(3-klorfenyl)-2-metyl-oksazol-4-karboksytsyre (WO 2009/077990, side 113). LC-MS-betingelser 10: t_R = 30 1,14 min, [M+H]⁺ = 429,05.

Eksempel 5:***N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(3-(trifluormetyl)fenyl)oksazol-4-karboksamid:**

- 5 Syntetisert ifølge GP1 ved anvendelse av 2-metyl-5-(3-(trifluormetyl)fenyl)oksazol-4-karboksylsyre (WO 2009/077990, side 113). LC-MS-betingelser 10: $t_R = 1,18$ min, $[M+H]^+ = 463,03$.

Eksempel 6:***5*-(3-klorfenyl)-*N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)oksazol-4-karboksamid:**

- 10 Syntetisert ifølge GP1 ved anvendelse av 5-(3-klorfenyl)oksazol-4-karboksylsyre (WO 2009/077990, side 114). LC-MS-betingelser 10: $t_R = 1,03$ min, $[M+H]^+ = 415,02$.

Eksempel 7:

- 15 ***N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(3-metoksyfenyl)oksazol-4-karboksamid:**

Syntetisert ifølge GP1 ved anvendelse av 5-(3-metoksyfenyl)oksazol-4-karboksylsyre (WO 2009/077990, side 114). LC-MS-betingelser 10: $t_R = 0,92$ min, $[M+H]^+ = 411,09$.

Eksempel 8:

- 20 ***N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(3-metoksyfenyl)-2-metyl-oksazol-4-karboksamid:**

Syntetisert ifølge GP1 ved anvendelse av 5-(3-metoksyfenyl)-2-metyl-oksazol-4-karboksylsyre (WO 2009/077990, side 112). LC-MS-betingelser 10: $t_R = 1,02$ min, $[M+H]^+ = 425,08$.

Eksempel 9:**5-(3-fluorfenyl)-*N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyloksazol-4-karboksamid:**

- 5 Syntetisert ifølge GP1 ved anvendelse av 5-(3-fluorfenyl)-2-metyloksazol-4-karboksylysyre (WO 2009/077990, side 112). LC-MS-betingelser 10: $t_R = 1,04$ min, $[M+H]^+ = 413,07$.

Eksempel 10:***N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid:**

- 10 Syntetisert ifølge GP1 ved anvendelse av 5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksylysyre (WO 2009/077990, side 114). LC-MS-betingelser 10: $t_R = 1,00$ min, $[M+H]^+ = 395,12$.

Eksempel 11:

- 15 ***N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(3-(trifluormetoksy)fenyl)oksazol-4-karboksamid:**

Syntetisert ifølge GP1 ved anvendelse av 2-metyl-5-(3-(trifluormetoksy)fenyl)oksazol-4-karboksylysyre (WO 2009/077990, side 113). LC-MS-betingelser 10: $t_R = 1,22$ min, $[M+H]^+ = 479,05$.

Eksempel 12:

- 20 **2-syklopropyl-*N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid:**

- Syntetisert ifølge GP1 ved anvendelse av 2-syklopropyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksylysyre (fremstilt som for 2-syklopropyl-5-fenyl-oksazol-4-karboksylysyre i WO 2009/077990, side 114, men med start fra etyl 3-okso-3-(*m*-tolyl)propanoat). LC-MS-betingelser 10: $t_R = 1,25$ min, $[M+H]^+ = 435,09$.
- 25

Eksempel 13:***N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av kommersielt tilgjengelig 5-fenyloksazol-4-karboksytsyre (50 mg, 0,26 mmol) i CH₂Cl₂ (1,3 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (8 mg, 0,07 mmol), HOBt (43 mg, 0,32 mmol), EDC (127 mg, 0,67 mmol) og DIPEA (0,18 ml, 1,06 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 45 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (55 mg, 0,26 mmol) i CH₂Cl₂ (1,3 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (5 ml), sjiktene ble separert, og den organiske fasen ble vasket med vann (5 ml), tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (4:6 hept-EA) ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff: TLC: *r_f* (4:6 hept-EA) = 0,13. LC-MS-betingelser 07: *t_R* = 0,81 min, [M+H]⁺ = 381,14.

Eksempel 14:***N*-(2-((4-(etoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av 2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksytsyre (WO 2009/077990, s. 112) (42 mg, 0,20 mmol) i CH₂Cl₂ (1,0 ml) behandlet ved romtemperatur med DMAP (5,8 mg, 0,05 mmol), HOBt (31 mg, 0,23 mmol), EDC (91 mg, 0,48 mmol) og DIPEA (0,13 ml, 0,76 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 45 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((4-(etoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (43 mg, 0,19 mmol) i CH₂Cl₂ (0,9 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml), og den organiske fasen ble vasket med vann (10 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble

fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (3:7 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: r_f (7:3 hept-EA) = 0,34. LC-MS-betingelser 07: t_R = 0,91 min, $[M+H]^+$ = 423,14.

Eksempel 15:

5 ***N*-(2-((4-(etoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid:**

I en flammetørket rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under inert atmosfære (N₂) ble en løsning av kommersielt tilgjengelig 5-fenyloksazol-4-karboksytsyre (36 mg, 0,19 mmol) i CH₂Cl₂ (1,0 ml) behandlet
 10 ved romtemperatur med DMAP (5,8 mg, 0,05 mmol), HOBT (31 mg, 0,23 mmol), EDC (91 mg, 0,48 mmol) og DIPEA (0,13 ml, 0,76 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt i 45 min ved romtemperatur. En løsning av 2-((4-(etoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amin (43 mg, 0,19 mmol) i CH₂Cl₂ (0,9 ml) ble deretter tilsatt, og
 15 reaksjonsblanding ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blanding ble fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml), og den organiske fasen ble vasket med vann (10 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Rensing av resten ved FC (3:7 hept-EA) ga tittelforbindelsen som en gul olje: TLC: r_f (7:3 hept-EA) = 0,34. LC-MS-betingelser 07: t_R =
 20 0,84 min, $[M+H]^+$ = 395,08.

II. Biologiske assayer

In vitro-assay

Den ALX-reseptoragonistiske aktiviteten av forbindelsene med formel (I) bestemmes ifølge følgende forsøksfremgangsmåte.

25 **Forsøksfremgangsmåte:**

Intracellulære kalsiummålinger:

Celler som uttrykker rekombinant human ALX-reseptor og G-proteinet Ga16 (HEK293-hALXR-Ga16) ble dyrket til 80 % konfluens i vekstmedium (GM).

Celler ble frigjort fra kulturplater med en celledissosiasjonsbuffer (Invitrogen, 13151-014) og samlet ved sentrifugering ved 1000 o/min ved romtemperatur i 5 min i assaybuffer (AB) (like deler av Hanks BSS (Gibco, 14065-049) og DMEM uten fenolrød (Gibco, 11880-028)). Etter 60 min inkubering ved 37 °C under 5 % CO₂ i AB supplert med 1 µM Fluo-4 (AM) (Invitrogen, F14202) og 20 mM HEPES (Gibco, 15630-056) ble cellene vasket og resuspendert i AB. De ble deretter utsådd på 384-brønners FLIPR-assayplater (Greiner, 781091) ved 50 000 celler i 70 µl per brønn og sedimentert ved sentrifugering ved 1000 o/min i 1 min. Stammløsninger av testforbindelser ble fremstilt ved en konsentrasjon på 10 mM i DMSO og seriefortynnet i AB til konsentrasjoner som var nødvendige for aktiveringsdose-responskurver. WKYVM (Phoenix Peptides) ble anvendt som referanseagonist. Et FLIPR Tetra-instrument (Molecular Devices) ble betjent ifølge produsentens standardanvisning, idet det ble tilsatt 4 µl testforbindelse løst opp ved 10 mM i DMSO og fortynnet før forsøket i assaybuffer for å oppnå den ønskede sluttkonsentrasjonen. Endringer i fluorescens ble overvåket før og etter tilsetning av testforbindelser ved λ_{ex} = 488 nm og λ_{em} = 540 nm. Emisjonstopppverdier over basenivå etter tilsetning av forbindelser ble eksportert etter baseline-subtraksjon. Verdier ble normalisert til høynivåkontroll (WKYVM-forbindelse, 10 nM sluttkonsentrasjon) etter subtraksjon av baseline-verdi (AB-tilsetning).

Agonistiske aktiviteter med hensyn til ALX-reseptoren (EC₅₀-verdier) av eksempelforbindelser vises i *tabell 1*.

25

Tabell 1

Forbindelse	EC ₅₀ [nM]
Eksempel 1:	6.6
N-(2-((4-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(m-tolyl)oksazol-4-karboksamid	
Eksempel 2:	1.7
N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(m-tolyl)oksazol-4-karboksamid	

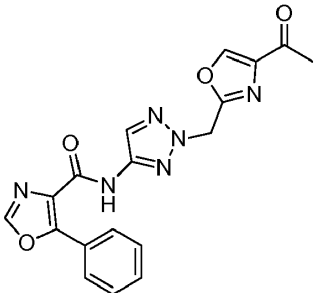
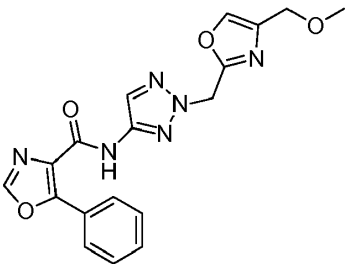
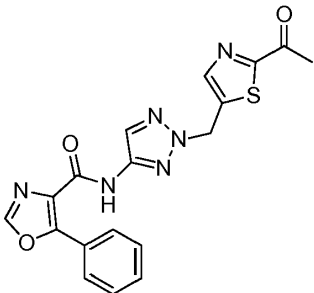
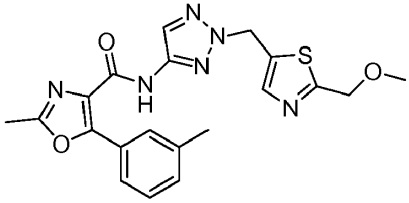
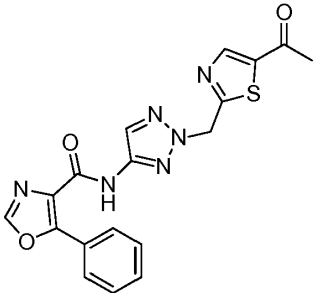
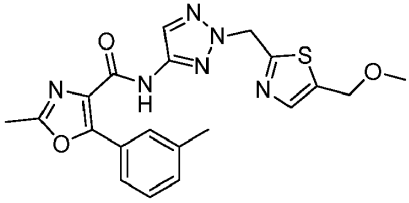
Forbindelse	EC ₅₀ [nM]
Eksempel 3:	
N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-fenyloksazol-4-karboksamid	4.3
Eksempel 4:	
5-(3-klorfenyl)-N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyloksazol-4-karboksamid	2.1
Eksempel 5:	
N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(3-(trifluormetyl)fenyl)oksazol-4-karboksamid	5.6
Eksempel 6:	
5-(3-klorfenyl)-N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)oksazol-4-karboksamid	4.0
Eksempel 7:	
N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(3-metoksyfenyl)oksazol-4-karboksamid	17.5
Eksempel 8:	
N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(3-metoksyfenyl)-2-metyloksazol-4-karboksamid	8.8
Eksempel 9:	
5-(3-fluorfenyl)-N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyloksazol-4-karboksamid	3.7
Eksempel 10:	
N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazo)-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(m-tolyl)oksazol-4-karboksamid	4.6
Eksempel 11:	
N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(3-(trifluormetoksy)fenyl)oksazol-4-karboksamid	7.4

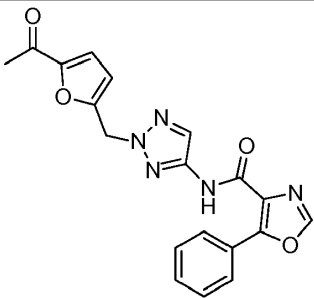
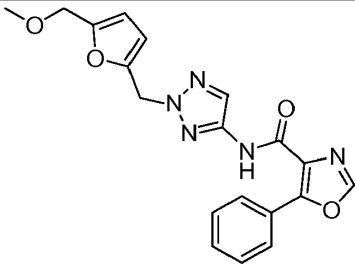
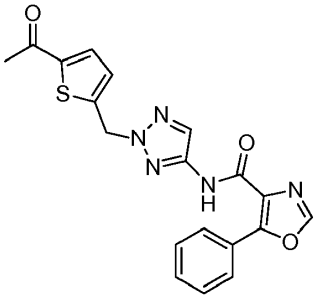
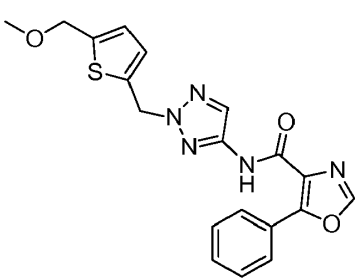
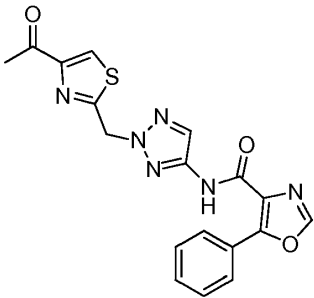
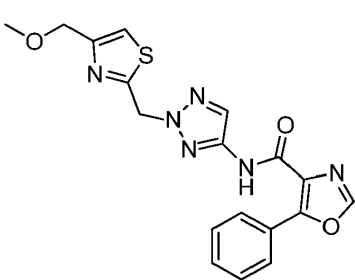
Forbindelse	EC ₅₀ [nM]
Eksempel 12:	11.6
2-syklopropyl-N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(m-tolyl)oksazol-4-karboksamid	
Eksempel 13:	5.0
N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid	
Eksempel 14:	6.7
N-(2-((4-(etoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(m-tolyl)oksazol-4-karboksamid	
Eksempel 15:	8.6
N-(2-((4-(etoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid	

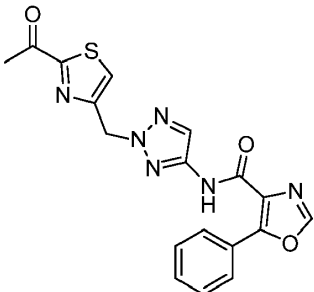
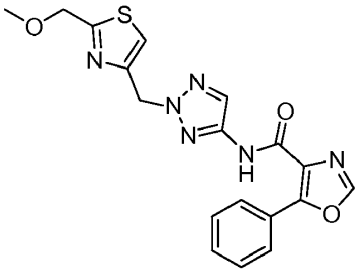
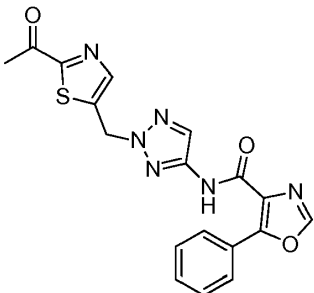
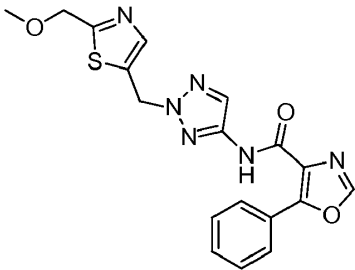
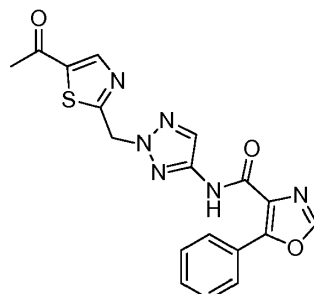
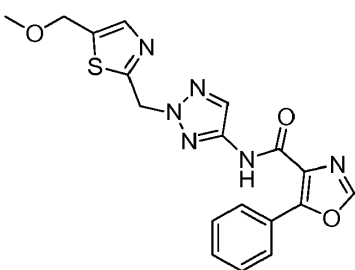
Komparative testresultater

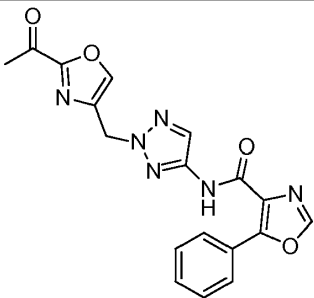
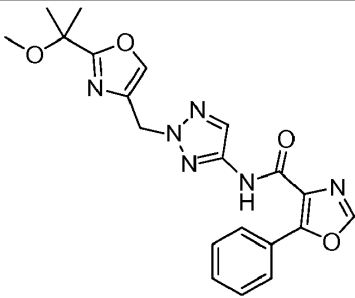
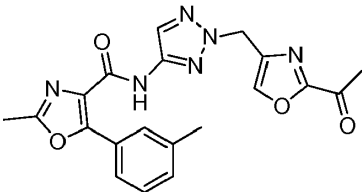
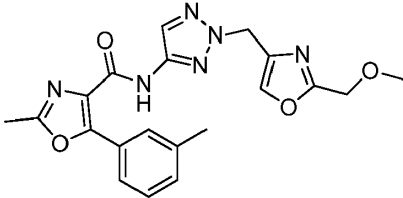
I motsetning til forbindelser beskrevet i WO 2009/077990 har typen av heteroarylgruppen bundet til alkoksy-alkyleter-enheten en overraskende høy innflytelse på den agonistiske aktiviteten av de foreliggende forbindelsene. Høye agonistiske aktiviteter oppnås bare for heteroarylgrupper med et nitrogenatom mellom de to substituerte karbonatomene og spesielt for oksazol-2,4-diylgrupper som er substituert med alkoksy-alkyl-enheten i 4-posisjonen. Resultatene presentert i tabell 2 oppnås ved intracellulære kalsiummålinger som beskrevet ovenfor.

Tabell 2: referanseforbindelser

Forbindelse som faller innenfor formel I ifølge WO 2009/077990	EC ₅₀ [nM]	referanseforbindelser	EC ₅₀ [nM]
 Eksempel 91	0,7	 Eksempel 13	5,0
 Eksempel 67	73	 (referanseforbindelse 1)	4810
 Eksempel 73	88	 (referanseforbindelse 2)	2540

Forbindelse som faller innenfor formel I ifølge WO 2009/077990	EC ₅₀ [nM]	referanseforbindelser	EC ₅₀ [nM]
 Eksempel 1	1,8	 (referanseforbindelse 3)	498
 Eksempel 33	2,8	 (referanseforbindelse 4)	2300
 Eksempel 39	8,1	 (referanseforbindelse 5)	48

Forbindelse som faller innenfor formel I ifølge WO 2009/077990	EC ₅₀ [nM]	referanseforbindelser	EC ₅₀ [nM]
 Eksempel 45	93	 (referanseforbindelse 6)	146
 Eksempel 67	73	 (referanseforbindelse 7)	8130
 Eksempel 73	88	 (referanseforbindelse 8)	5950

Forbindelse som faller innenfor formel I ifølge WO 2009/077990	EC ₅₀ [nM]	referanseforbindelser	EC ₅₀ [nM]
	1,5	 (referanseforbindelse 9)	685
	0,9	 (referanseforbindelse 10)	8,1

Assay for kovalent binding mellom reaktive metabolitter og proteiner ved anvendelse av humane levermikrosomer

- 5 Formålet med det beskrevne kovalente bindingsassayet er å bestemme mengden av kovalent binding mellom reaktive metabolitter og proteiner av humane levermikrosomer (HLM) per time etter inkubering i nærvær av et NADPH-regenereringssystem. Den målte kovalente bindingsraten uttrykkes i pmol bundet legemiddelekvivalent/mg protein/h. Det er en velkjent fordel hvis forbindelser har en lav tendens til å binde kovalent til proteiner.

10 Inkubering

- De radiomerkede forbindelsene (³H eller ¹⁴C) ble inkubert ved en konsentrasjon på 10 µM i en enkelt 96-brønners plate med 1,0 mg/ml humane levermikrosomer i 0,1 M fosfatbuffer (pH 7,4). For dette formålet ble et volum på 2,5 µl 1 mM stamløsning fremstilt i det respektive løsemiddelet (etanol) tilsatt i et sluttvolum på 250 µl. Inkuberinger ble utført i fravær eller 15 nærvær av NADPH-regenereringssystemet med glukose-6-

fosfatdehydrogenase (20 IE/ml dehydrogenase, 25 µl med 11 mM NADP-natriumsalt, 100 mM glukose-6-fosfatdinatriumsalt, 100 mM MgCl₂ i 0,1 M Tris-buffer, pH 7,4) og i tillegg i fravær eller nærvær av 5 mM GSH for å fange reaktive mellomprodukter. En initial blindverdi uten NADPH uten inkubering ble også bestemt for å bestemme uspesifikk hurtig binding. Reaksjoner ble initiert ved tilsetning av 25 µl av et NADPH-regenereringssystem og avsluttet etter én time ved tilsetning av 200 µl av inkuberingsblandingen på en solvinert 96-hydrofob PTFE-filterplate med multisikt og dypbrønn (Millipore, Zug, Sveits) inneholdende 260 µl iskaldt acetonitril. Utfellingen av mikrosomale proteiner ble fullført ved å riste platen ved 600 o/min ved en temperatur på 15 °C i 15 min. Til slutt ble den utfelte inkuberingen oppbevart ved 4 °C i 15 min i fryseren.

Proteiner og filtrater ble separert ved sentrifugering ved 1800 g i 20 min ved 10 °C. Proteinpelleten ble vasket for å fjerne uspesifikk binding med 800 µl metanol / 0,1 % svovelsyre (volum/volum) ved sentrifugering ved 1500 g, 10 °C og 2 min. Vasketrinnet ble gjentatt seks ganger. Den vaskede proteinpelleten ble gjenoppløst ved tilsetning av 500 µl vandig 0,1 % (vekt/volum) NaOH / 1 % (vekt/volum) SDS. Filterplaten ble ristet ved 400 o/min i 45 min ved 60 °C og sentrifugert ved 2000 g i 20 min ved 35 °C. Dette trinnet ble gjentatt én gang, og proteinløsningene ble kombinert.

For bestemmelse av total radioaktivitet ble en alikvot av 400 µl proteinløsning blandet med 4 ml flytende scintilleringscocktail (Irga Safe plus, Perkin Elmer, Zurich, Sveits) og analysert ved anvendelse av en Tricarb 2300 TR væskescintilleringsanalysator (Perkin Elmer) med luminescenskorreksjon og online stansingskorreksjon ved hjelp av en ekstern standard (¹³³Ba). For bestemmelse av totalproteininnhold ble en alikvot av 20 µl proteinløsning analysert ved anvendelse av BCA-proteinassaykitet (Perbio Science Sveits SA, Lausanne, Sveits). Mengden av kovalent binding til mikrosomale proteiner ble beregnet som følger: Deling av den bestemte mengden av bundet legemiddelekvivalent med NADPH (bakgrunn subtrahert med mengden av bundet legemiddelekvivalent uten NADPH) med den beregnede mengden av

protein av gjenoppløst vasket proteinpellet i hver brønn gir mengden av bundet legemiddelekvivalent i pmol/mg protein per time.

Plasmastabilitetsassay

- 5 Plasma hos rotte eller menneske justert ved pH 7,4 med melkesyre eller ammoniumhydroksid ble ekvilibret ved 37 °C under orbital risting i en inkubator inneholdende 5 % CO₂. Reaksjonen ble initiert ved tilsetning av 1 µM forbindelser (1 µl 1 mM stamløsning i DMSO i 999 µl plasma). Ved 0,01 h, 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h og 24 h ble aliquoter (30 µl) overført i 10 en 96-brønners plate inneholdende 90 µl MeOH plassert på is for å stoppe reaksjonen. Etter blanding på vorteks i 20 min ved 1400 o/min på en Eppendorf-termoblander ble platene sentrifugert ved 3220 g i 20 min ved 4 °C, og supernatantene ble analysert med LC-MSMS. Kalibreringsprøver i plasma inneholdende 0,1 % diklorvos ble fremstilt og analysert parallelt med inkuberingsprøvene for å tillate kvantifiseringen. Halveringstid i timer ble 15 deretter beregnet. I tillegg er den gjenværende konsentrasjonen av den respektive forbindelsen etter tid T_{last} i forhold til konsentrasjonen i begynnelsen bestemt (tabell 3).

Tabell 3: stabilitet i plasma

forbindelse	antall replikasjoner	art	$T_{1/2}$ [h]	T_{last} [h]	gjenværende konsentrasjon ved T_{last} [%]
eksempel 2	3	human	> 24	24	101
eksempel 2	3	rotte	> 24	24	88
referanseforbindelse 11	3	human	2,4	6	18
referanseforbindelse 11	3	rotte	4,7	6	42

Dataene viser at eksempel 2 bemerkelsesverdig nok er mer stabilt i plasma enn referanseforbindelse 11.

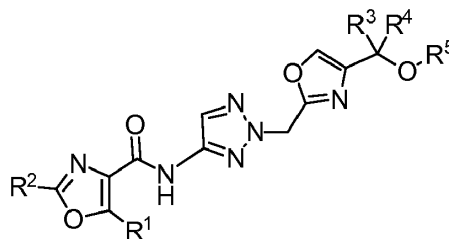
Plasmastabilitetsassay med tritierte forbindelser

- 5 Plasma hos rotte eller menneske justert ved pH 7,4 med melkesyre ble ekvilibrert ved 37 °C under orbital risting. Reaksjonen ble initiert ved tilsetning av 10 µM tritiert forbindelse (7,5 µl 1 mM stamløsning i DMSO i 742,5 µl plasma). I begynnelsen og etter 4 h, 6 h og 24 h ble alikvoter (100 µl) overført i et rør inneholdende 400 µl MeOH plassert på is for å stoppe
- 10 reaksjonen. Etter blanding på vorteks i 20 min ved 1400 o/min på en Eppendorf-termoblander ble platene sentrifugert ved 3220 g i 20 min ved 4 °C, og en alikvot av supernatanter ble analysert med væskekromatografi bundet til en H3-radiodetektor. Den gjenværende pelleten ble ytterligere ekstrahert med AcCN i tre ytterligere sykluser med resuspensjon, blanding
- 15 20 min ved 2000 o/min på en Eppendorf-termoblander og sentrifugering (3220 g i 20 min ved 4 °C). Den totale radioaktiviteten ble målt i de samlede supernatantene. Sluttpelleten ble deretter solubilisert i NaOH 1 N, og den totale radioaktiviteten ble målt (tabell 4).

20 **Tabell 4: stabilitet ved referanseforbindelse 11 i plasma**

nominell inkuberingstid [h]	0,01	4,0	6,4	24,4
	total radioaktivitet [dpm]			
supernatant i rotteplasma	173 116	94 798	45 228	4816
pellet i rotteplasma	419	124 853	153 683	180 032
supernatant i humant plasma	158 854	38 918	10 532	3134
pellet i humant plasma	918	170 136	185 420	227 567

- Etter HPLC-analyse ble bare referanseforbindelse 11 detektert på de forskjellige tidspunktene i supernatantene i den første ekstraksjonssyklusen. Referanseforbindelse 11 forsvant fra supernatanten mens radioaktivitet
- 25 dukket opp i de innsamlede pelletene, hvilket antyder en sterk assosiasjon av legemiddelrelatert materiale med plasmaproteiner.

Patentkrav**1.** Forbindelse med formelen (I),

(I)

5 hvori

R¹ representerer fenyl som er usubstituert eller mono-substituert med halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₂)fluoralkyl eller (C₁-C₂)fluoralkoksy;

R² representerer hydrogen, metyl eller syklopropyl;

10 **R³** og **R⁴** er identiske og representerer hydrogen eller metyl; og

R⁵ representerer (C₁-C₂)alkyl;

eller et salt av en slik forbindelse.

2. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, hvori

15 **R¹** representerer fenyl som er usubstituert eller mono-substituert med fluor, klor, metyl, metoksy, trifluormetyl eller trifluormetoksy;

R² representerer hydrogen eller metyl;

20 **R³** og **R⁴** er identiske og representerer hydrogen eller metyl; og

R⁵ representerer metyl;

eller et salt av en slik forbindelse.

25

- 3.** Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori
R¹ representerer fenyl som er usubstituert eller mono-substituert med fluor, klor, metyl, metoksy, trifluormetyl eller trifluormetoksy;
 5 eller et salt av en slik forbindelse.
- 4.** Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori fenylgruppen, hvis **R¹** representerer en mono-substituert fenylgruppe, er substituert i meta-posisjon;
 10 eller et salt av en slik forbindelse.
- 5.** Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori **R²** representerer hydrogen eller metyl;
 eller et salt av en slik forbindelse.
 15
- 6.** Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori **R²** representerer metyl;
 eller et salt av en slik forbindelse.
- 20 **7.** Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori **R³** og **R⁴** begge representerer hydrogen;
 eller et salt av en slik forbindelse.
- 8.** Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori
 25 **R³** og **R⁴** begge representerer metyl;
 eller et salt av en slik forbindelse.
- 9.** Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori **R⁵** representerer metyl;
 30 eller et salt av en slik forbindelse.
- 10.** Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:
- N-(2-((4-(2-metoksypropan-2-yl)oksazol-2-yl)metyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(m-tolyl)oksazol-4-karboksamid;

N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid;

N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-fenyloksazol-4-karboksamid;

5 5-((3-klorfenyl)-*N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-oksazol-4-karboksamid;

N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(3-(trifluormetyl)fenyl)oksazol-4-karboksamid;

10 5-((3-klorfenyl)-*N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)oksazol-4-karboksamid;

N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(3-metoksyfenyl)oksazol-4-karboksamid;

N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(3-metoksyfenyl)-2-metyl-oksazol-4-karboksamid;

15 5-((3-fluorfenyl)-*N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-oksazol-4-karboksamid;

N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid;

20 *N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(3-(trifluormetoksy)fenyl)oksazol-4-karboksamid;

2-syklopropyl-*N*-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid; og

N-(2-((4-(metoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid;

25 eller et salt av en slik forbindelse.

11. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:

N-(2-((4-(etoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metyl-5-(*m*-tolyl)oksazol-4-karboksamid; og

5 *N*-(2-((4-(etoksymetyl)oksazol-2-yl)metyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-fenyloksazol-4-karboksamid;

eller et salt av en slik forbindelse.

12. Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse som et medikament.

10

13. Farmasøytisk sammensetning inneholdende som aktivt stoff en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og minst én terapeutisk inert eksipient.

15 **14.** Anvendelse av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller av et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstillingen av et medikament til forebyggingen eller behandlingen av en sykdom valgt fra inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer, allergiske tilstander, HIV-medierte retrovirale infeksjoner, kardiovaskulære lidelser, 20 nevroinflammasjon, nevrologiske lidelser, smerte, prion-medierte sykdommer og amyloid-medierte lidelser; og for modulasjon av immunresponser.

15. Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i forebyggingen eller 25 behandlingen av en sykdom valgt fra inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer, allergiske tilstander, HIV-medierte retrovirale infeksjoner, kardiovaskulære lidelser, nevroinflammasjon, nevrologiske lidelser, smerte, prion-medierte sykdommer og amyloid-medierte lidelser; og for modulasjon av immunresponser.

30