



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-014079- -00005-0000

Fecha: 2014-04-24 09:42:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 14-087157- -00000-0000

Fecha: 2014-04-24 09:42:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 13.014.079

54. TITULO: DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS COMO
MODULADORES S1P

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: ABBVIE B.V.

DOMICILIO: Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, PAISES
BAJOS

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

23 ABR. 2014



DIRECCION
CONVERSION, D

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-087157- -00000-0000

Fecha: 2014-04-24 09:42:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-014079- -00005-0000

Fecha: 2014-04-24 09:42:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 102

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

ABBVIE B.V.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/Pais de constitución	Dirección del titular	Ciudad
PAISES BAJOS	Wegalaan 9	NL-2132 JD Hoofddorp
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax
info@castellanosyco.co	7 550158
	Número telefónico
	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION	
Expediente	_____
De:	_____
A:	_____

DIVISION	
Expediente	13 014079
No. de Divisional	UNO (1)

FUSION	
Expediente	_____
De:	_____
A:	_____

5. Comprobante de Pago No. 14-0037074

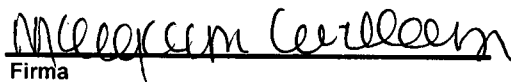
Fecha Abril 7 de 2014

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ Texto de la descripción, reivindicaciones, resumen y figuras, en Español

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos


Firma

39.779.654 de Bogotá
C.C.

70.819 C.S.J.
T.P.

P3386 - SOLICITUD DIVISIONAL DE LA P2728

23 ABR. 2014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0037074

Bogotá D.C., Abril 07 de 2014 - 11:59:20

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	144471283	07/04/2014	3.404.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-087157- -00000-0000

Fecha: 2014-04-24 09:42:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-014079- -00005-0000

Fecha: 2014-04-24 09:42:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 102

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 7 de 2014 - 11:59:27

COLOMBIA

pg4074000

PODER

El (los)
ABBVIE B.V.
Domiciliados en
Wegalaan 9 NL-2132 JD Hoofddorp, Países
Bajos

Nombran por el presente a XIMENA
CASTELLANOS A. y/o MARGARITA
CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la
Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

obtener la protección de mi (nuestra) propiedad
Industrial e intelectual y con este fin autorizamos a
dichos apoderados para que nos representen ante
cualesquiera autoridades o personas de los
órdenes administrativo, contencioso -
administrativo y judicial en todo lo relacionado con
los siguientes actos y gestiones:

- Oblención de patentes de invención, modelos
y dibujos industriales; registro de marcas de
fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y
de denominaciones de origen, depósito de
nombres y enseñas comerciales; su
renovación, prórroga, inscripción de traspaso y
cambio de nombre o domicilio, cancelación
voluntaria y el registro de licencias de uso de
esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Para la obtención de registros de derechos de
autor.
- Acciones de oposición, observación,
cancelación, nulidad, medidas cautelares y en
general los juicios civiles, penales,
administrativos o contencioso -
administrativos que promovamos o se nos
promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba
mencionados sustituir éste mandato entre los
apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar,
renunciar, aceptar notificaciones y nombrar
apoderados judiciales y extra-judiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos
los actos y solicitudes que, a nombre de la
poderdante hubieren realizado los apoderados en
relación con las facultades anteriormente
enumeradas, antes de la suscripción del presente
poder

Dado y firmado hoy Febrero 6 de 2013
en Hoofddorp
por ABBVIE B.V.

R.A.J.M. Zegger - Director

CASTELLANOS & CO.

INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM
CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
Info@castellanosyco.co

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned
ABBVIE B.V.
Of
Wegalaan 9 NL-2132 JD Hoofddorp,
Netherlands

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA
CASTELLANOS A. and /or MARGARITA
CASTELLANOS A. attorneys residing at Calle 94A
No. 7A-09, Bogotá- Colombia,
obtain the protection of my (our) Intellectual
Property, for

which purpose we authorize the said attorneys to
represent us before any authorities, or persons,
specially those, administrative, contentious and
judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs,
registration of trademarks, service, collective
and defensive marks, and of designations of
origin; the deposit of trade names and ensigns;
its renewal, extension, recordal of
assignments, change of name or domicile,
voluntary cancellation, and the registration of
licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- For the obtainment of copyright registrations
- Actions of opposition, cancellation, nullity,
infringement, granting of licenses; and in
general the civil, criminal and administrative
suits related to those rights; actions and suits
instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this
power of attorney within the appointed attorneys,
compromise, cancel, receive, withdraw, renounce,
accept notifications and appoint attorneys in fact in
or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of
all acts and applications made by the
representatives in the name of the signatory of this
power of attorney, with regard to the faculties
above given, before the execution of the present
power of attorney.

Given and signed this

in HOOFDDORP (NL)

by

R.A.J.M. ZEGGER
MANAGING DIRECTOR

FEBRUARY 6
2013

DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS COMO MODULADORES S1P

Campo de la invención

Esta invención se relaciona con nuevos derivados heterocíclicos fusionados que
5 tienen afinidad con los receptores S1P, con una composición farmacéutica que contiene
dichos compuestos, así como también con el uso de dichos compuestos para la
preparación de un medicamento para tratar, aliviar o evitar enfermedades y afecciones en
las que está involucrado cualquier receptor S1P o en las que está involucrada la
modulación del sistema de señalización S1P endógeno a través de cualquier receptor
10 S1P.

Antecedente de la invención

La Esfingosina -1- fosfato (S1P) es un esfingolípido bioactivo que media una
amplia variedad de respuestas celulares, tales como proliferación, organización del
15 citoesqueleto y migración, adherencia- y ensamble de unión hermética, y morfogenia. El
S1P se puede unir con los miembros de la familia de gen de diferenciación celular
endotelial (receptores EDG) de los receptores acoplados a proteína G localizados en la
membrana del plasma. Hasta la fecha, se han identificado cinco miembros de esta familia
como receptores S1P en diferentes tipos de células, el S1P1 (EDG-1), S1P2 (EDG-5),
20 S1P3 (EDG-3), S1P4 (EDG-6) y S1P5 (EDG-8). El S1P puede producir redistribuciones en
el citoesqueleto en muchos tipos de células para regular el tráfico de las células inmunes,
la homeostasis vascular y la comunicación celular en el sistema nervioso central (SNC) y
en los sistemas de los órganos periféricos.

Se sabe que el S1P es secretado por el endotelio vascular y está presente en la
25 sangre a concentraciones de 200-900 nanomolar y se une mediante albúmina y otras
proteínas plasmáticas. Esto proporciona un reservorio estable en los líquidos
extracelulares y suministro eficiente a receptores de superficie celular de alta afinidad. Los
S1P se unen con baja afinidad nanomolar a los cinco receptores S1P1-5. Adicionalmente,
las plaquetas también contienen S1P y se puede liberar localmente para provocar por
30 ejemplo vasoconstricción. Los subtipos de receptor S1P1, S1P2 y S1P3 se expresan
ampliamente y representan receptores dominantes en el sistema cardiovascular.
Adicionalmente, el S1P1 también es un receptor sobre los linfocitos. Los receptores S1P4
están casi exclusivamente en el sistema hematopoyético y linfático. El S1P5 se expresa
principalmente (aunque no exclusivamente) en el sistema nervioso central. La expresión

de S1P5 parece que se restringe a oligodendrocitos en ratones, las células mielinizantes del cerebro, mientras que en la rata y el hombre se encuentra la expresión en el nivel de astrocitos y células endoteliales pero no sobre oligodendrocitos.

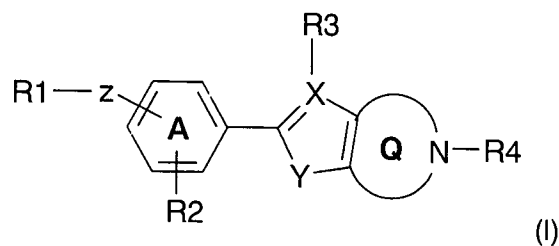
Los modulares del receptor S1P son compuestos que señalan como (ant) agonistas en uno o más receptores S1P. La presente invención se relaciona con moduladores del receptor S1P5, en particular agonistas, y preferiblemente con agonistas con selectividad sobre los receptores S1P1 y/o S1P3, en vista de los efectos cardiovasculares y/o inmunomoduladores no deseados. Ahora se ha encontrado que se pueden utilizar los agonistas S1P5 en el tratamiento de trastornos cognitivos, en particular deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Aunque continúa la investigación para desarrollar tratamientos terapéuticos que se pueden utilizar para tratar deterioro cognitivo relacionado con la edad y demencia, esto aún no ha resultado exitoso para muchos candidatos. Por lo tanto, subsiste la necesidad de nuevos tratamientos terapéuticos con las propiedades deseadas.

Descripción de la invención

Ahora se ha encontrado que derivados heterocíclicos fusionados de la fórmula (I)

Un derivado heterocíclico fusionado de la fórmula (I)



en donde

R1 se selecciona de

ciano,

alquenilo (C 2-4), alquinilo (C 2-4), alquilo (C 1-4), cada uno opcionalmente sustituido con CN o uno o más átomos de flúor,

cicloalquilo (C 3-6), cicloalquenilo (C 4-6) o un grupo bicíclico (C 8-10), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo (C 1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

fenilo, bifenilo, naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo (C 1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C 1-4)

opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, amino, dimetilamino, y cicloalquilo (C 3-6) opcionalmente sustituido con fenilo que se puede sustituir con alquilo (C 1-4) o halógeno, y

5 fenilo sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o heterociclo monocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (C 1-4),

Z es un grupo de enlace -W-(alquileo C_n)-T- en donde

W se adhiere a R1 y se selecciona de un enlace, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C(CF₃)=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO- y trans-ciclopropileno;

10 n es un entero de 0 a 10; y

T se adhiere al grupo funcional fenileno/ piridilo y se selecciona de un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C-, -C≡C-, y trans-ciclopropileno;

15 R2 es H o uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, halógeno, alquilo (C 1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o alcoxi (C 1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

la estructura del anillo A puede contener un átomo de nitrógeno;

X se selecciona de C o N; si X es C, R3 se selecciona de H y alquilo (C 1-4), de otra forma R3 no está presente;

20 Y se selecciona de NH, O y S;

la estructura Q es una amina cíclica de 5, 6 o 7 miembros;

y

25 R4 es alquileo (C 1-4)-R5 en donde uno o más átomos de carbono en el grupo alquileo se pueden sustituir independientemente con uno o más átomos de halógeno o con (CH₂)₂ para formar un grupo funcional ciclopropilo, o R4 es cicloalquileo (C 3-6)-R5, -CH₂-cicloalquileo (C 3-6)-R5, cicloalquileo (C 3-6)-CH₂-R5 o -CO-CH₂-R5, en donde R5 es -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COOalquilo (C 1-4) o tetrazol -5- ilo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de los mismos o uno o más N- óxidos de los mismos exhiben afinidad para los receptores S1P. En particular, los compuestos de la invención muestran afinidad selectiva para el receptor S1P5 sobre los recetores S1P1 y/o S1P3.

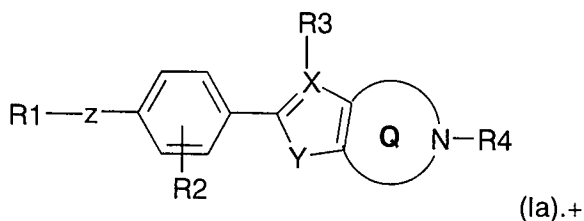
En la WO 2008/012010, algunos de los compuestos descritos tienen algo de similitud estructural con los compuestos de la presente invención; sin embargo, se describen como ligandos del receptor H3 de histamina.

Los compuestos de la invención son moduladores del receptor S1P, en particular del receptor S1P5. Más específicamente, los compuestos de la invención son agonistas del receptor S1P5. Los compuestos de la invención son útiles para tratar, aliviar y evitar enfermedades y afecciones en las que está (están) involucrados (cualquier) receptor (es) S1P - en particular S1P5 - o en las que está involucrada la modulación del sistema de señalización S1P endógeno a través de cualquier receptor S1P. En particular, los compuestos de la presente invención se puedan utilizar para tratar, aliviar o evitar trastornos del SNC (sistema nervioso central), tales como trastornos neurodegenerativos, en particular -pero no limitados a- trastornos cognitivos (en particular deterioro cognitivo relacionado con la edad) y afecciones relacionadas, enfermedad de Alzheimer, demencia (vascular), enfermedad de Nieman Pick, y déficits cognitivos en esquizofrenia, comportamiento obsesivo-compulsivo, depresión mayor y autismo, esclerosis múltiple, dolor, etc.. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se puedan utilizar para tratar, aliviar o evitar trastornos cognitivos (en particular deterioro cognitivo relacionado con la edad) y afecciones relacionadas.

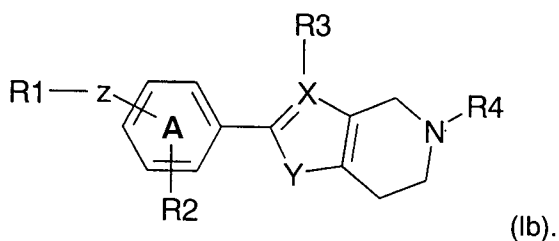
En una realización preferida de la invención, los compuestos tienen la fórmula (I) en donde

R1 se selecciona de
cicloalquilo (C 3-6) o un grupo bicíclico (C 8-10) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C 1-4), y
fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo (C 1-4), alcoxi (C 1-4), trifluorometilo y trifluorometoxi;
W se selecciona de un enlace, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C≡C-, y trans-ciclopropileno; y
n es un entero de 0 a 4; y preferiblemente, n se selecciona de 0, 1 y 2; y
R2 es H o uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C 1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o alcoxi (C 1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
y en donde la definición de los otros grupos /símbolos es como se definió previamente.

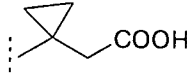
En otra realización, el compuesto de la invención tiene la estructura (Ia)



En una realización de la invención, la estructura del anillo Q es un anillo de 6 miembros. En particular, el compuesto de la invención tiene la estructura (Ib)



En una realización adicional de la invención, R4 se selecciona de $-(CH_2)_2-OH$, $-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$, $-$

$CHCH_3-CH_2-COOH$, $-CH_2-CF_2-COOH$, $-CO-CH_2-COOH$, , 1,3-ciclobutileno- $-COOH$, $-(CH_2)_2-PO_3H_2$, $-(CH_2)_3-PO_3H_2$, $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$, $-(CH_2)_3-OPO_3H_2$, $-CH_2-tetrazol-5-ilo$, $-(CH_2)_2-tetrazol-5-ilo$ y $-(CH_2)_3-tetrazol-5-ilo$. Los grupos R4 preferidos se seleccionan de $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$, $-CHCH_3-CH_2-COOH$, $-CH_2-CF_2-COOH$ y. Se prefieren altamente $-(CH_2)_2-COOH$, $-CHCH_3-CH_2-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$ y 1,3-ciclobutileno- $-COOH$. En particular se prefiere $-CH_2-CHCH_3-COOH$.

En otra realización preferida, los compuestos tienen la fórmula (I) en donde Y es O.

Adicionalmente, en una realización preferida de la invención, X es N.

En realizaciones preferidas de la invención, R1 es indanilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C 1-4), o -más preferido- R1 es fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de cualquiera de los sustituyentes definidos previamente, pero en particular los sustituyentes opcionales son uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo (C 1-4), alcoxi (C 1-4), trifluorometilo y trifluorometoxi. En realizaciones altamente preferidas, R1 es 4Cl-fenilo o 4CF₃-fenilo.

En una realización de la invención, R2 es H o uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, metoxi, cloro o flúor. En una realización preferida, R2 es H o R2 representa un metilo, un metoxi, un cloro, un cloro, o uno o dos átomos de flúor.

- 5 En realizaciones de la invención, en donde X es CR3, R3 es preferiblemente H o metilo y en particular, R3 es H.

Adicionalmente, en una realización de la invención, Z es el grupo de enlace -W-(CH₂)_n-T-, el significado del cual se selecciona de un enlace, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NH-, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CCH₃-O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S-, -S-CH₂-, -CH₂-SO₂-, -SO₂-CH₂-, -CH₂-NH-, -NH-CH₂-, y trans-ciclopropileno. En realizaciones preferidas, Z es -O-, -CH₂-O- o trans-ciclopropileno. En particular, Z es -CH₂-O-.

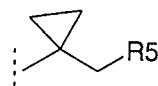
El término halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo. Los halógenos preferidos son flúor y cloro, y en particular cloro.

- 15 El término alquilo (C 1-4) significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo. Un grupo alquilo preferido es metilo.

El término alcoxi (C 1-4) significa un grupo alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, en donde el grupo funcional alquilo es como se definió anteriormente. Un grupo alcoxi preferido es metoxi.

- 20 Los términos alquileo (C 1-4) y (alquileo C_n) significan un grupo alquileo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 o n átomos de carbono, respectivamente, por ejemplo metileno, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CHCH₃CH₂-, y similares. En la definición de R4 que es alquileo (C 1-4)-R5, uno o más átomos de carbono en el grupo alquileo pueden (entre otros) ser sustituidos independientemente con (CH₂)₂ para formar un grupo

- 25 funcional ciclopropilo, lo que significa formar un grupo R4 tal como



El término alquinilo (C 2-4) significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene 2-4 átomos de carbono, en donde puede estar presente el enlace triple en diferentes posiciones en el grupo, por ejemplo etinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, etc.

- 30 El término cicloalquilo (C 3-6) significa un grupo alquilo cíclico que tiene 3-6 átomos de carbono, así ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo.

El término cicloalqueno (C 4-6) significa un grupo alqueno cíclico que tiene 4-6 átomos de carbono y que comprende uno o dos enlaces dobles, por ejemplo ciclohexeno.

El término cicloalqueno (C 3-6) significa un grupo alqueno cíclico que tiene dos puntos de adhesión. Se prefiere 1,3-ciclobuteno, que tiene la estructura



El término grupo bicíclico (C 8-10) significa un sistema de anillo fusionado de dos grupos seleccionado de estructuras de anillo aromáticas y no aromáticas que tienen juntas 8-10 átomos de carbono, por ejemplo el grupo indano.

Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes el uno del otro en la misma molécula.

Los compuestos de la invención se pueden preparar de forma adecuada mediante métodos disponibles en la técnica, y como se ilustra en la sección experimental de esta descripción.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden ocurrir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, las mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Centros asimétricos adicionales pueden estar presentes dependiendo de la naturaleza de los varios sustituyentes en la molécula. Cada tal centro asimétrico producirá independientemente dos isómeros ópticos y está destinado que todos los isómeros ópticos posibles y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos dentro del ámbito de esta invención. La presente invención tiene por objeto comprender todas tales formas isoméricas de estos compuestos. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en la técnica mediante modificación apropiada de la metodología descrita aquí. Se puede determinar su estequiometría absoluta mediante la cristalografía de rayos x de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de tal manera que se aíslan los enantiómeros individuales. Se puede llevar a cabo la separación mediante métodos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de los compuestos a un compuesto

enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguida por separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

Los compuestos pueden existir como polimorfos y como tal están destinados a ser
 5 incluidos en la presente invención. Adicionalmente, los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también se destinan a ser abarcados dentro del alcance de esta invención.

El compuesto etiquetado isotópicamente de la fórmula (I) o sal farmacéuticamente
 10 aceptable del mismo, que incluye compuestos de la fórmula (I) etiquetados isotópicamente para ser detectables por PET o SPECT, también caen dentro del alcance de la invención. Lo mismo aplica a los compuestos de la fórmula (I) etiquetados con [^{13}C]-, [^{14}C]-, [^3H]-, [^{18}F]-, [^{125}I]- u otros átomos enriquecidos isotópicamente, adecuados para el estudio de metabolismo o unión de receptor.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que
 15 están, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, y similares, y son proporcionales con una relación riesgo/ beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Se pueden preparar in situ cuando se aíslan y purifican los compuestos de la invención, o de forma
 20 separada al hacerlos reaccionar con bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar enteralmente o
 parenteralmente. La dosis y régimen exacto de estos compuestos y composiciones de los mismos dependerá de la actividad biológica del compuesto per se, la edad, peso y sexo
 25 del paciente, las necesidades del sujeto individual al que se administra el medicamento, el grado de aflicción o necesidad y el juicio del facultativo. En general, la administración parenteral requiere dosificaciones más bajas que otros métodos de administración que dependen más de la adsorción. Sin embargo, las dosificaciones para humanos son preferiblemente 0.001 - 10 mg por kg de peso corporal. En general, las dosificaciones
 30 enterales y parenterales estarán en el rango de 0.1 a 1,000 mg por día de los ingredientes activos totales.

Mezclados con auxiliares farmacéuticamente adecuados, por ejemplo como se describe en la referencia estándar "Remington, The Science and Practice of Pharmacy" (21st edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, véase especialmente Parte 5:

Pharmaceutical Manufacturing) los compuestos se pueden comprimir en unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras o comprimidos, o se pueden procesar en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados los compuestos también se pueden aplicar en la forma de una solución, suspensión o emulsión.

Para elaborar unidades de dosificación, por ejemplo comprimidos, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como rellenos, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, se puede utilizar cualquier aditivo farmacéuticamente adecuado que no interfiere con la función de los compuestos activos.

Portadores adecuados con los que se puede administrar los compuestos de la invención incluyen por ejemplo lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, utilizados en cantidades adecuadas. Las composiciones para administración intravenosa pueden por ejemplo ser soluciones de los compuestos de la invención en amortiguador acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones intravenosas pueden incluir por ejemplo agentes de solubilización, agentes de estabilización y/o un anestésico local para aliviar el dolor en el sitio de la inyección.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para cualquier ruta de administración y comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con cualquier ingrediente, excipiente, portador adyuvante o vehículo farmacéuticamente adecuado.

Por "farmacéuticamente adecuado" se entiende que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial al receptor de este.

En una realización de la invención, se proporciona un empaque farmacéutico o equipo que comprende uno o más contenedores rellenos con una o más composiciones farmacéuticas de la invención. Asociados con tales contenedores pueden haber varios materiales escritos tales como instrucciones para uso, o un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por la agencia para la fabricación, uso, o venta para administración humana o veterinaria.

A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado como se entiende habitualmente por una persona medianamente versada en la técnica a la que esta invención pertenece. Aunque se puedan utilizar los métodos y materiales similares o equivalentes descritos aquí en la

práctica o prueba de la presente invención, se describen métodos y materiales adecuados en este documento.

LEYENDA PARA LAS FIGURAS

- 5 Figura 1 Porcentaje de alternación de ratones macho C57BL/ 6J jóvenes y viejos en el laberinto T con cualquier vehículo (grupos de control) o compuesto de la invención (dosis en mg/kg; p.o.)
- Se destinan los siguientes ejemplos a ilustrar adicionalmente la invención en más detalle.
- 10 Cualquier intermedio novedoso como se describe aquí es una realización adicional de la presente invención.

EJEMPLOS

§1. MÉTODOS ANALÍTICOS

- 15 Se determinan el espectro de resonancia magnética nuclear (^1H RMN y ^{13}C RMN, APT) en el disolvente indicado utilizando un Bruker ARX 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) 00 K, a menos que se indique lo contrario. Se llevan a cabo los experimentos ^{19}F RMN y ^{13}C RMN sobre un espectrómetro Varian Inova 500 que opera a 11.74 T (499.9 MHz para ^1H ; 125.7 MHz para ^{13}C ; 50.7 Mhz, 470.4 MHz para ^{19}F) utilizando una sonda SW de 5
- 20 mm. Se determina el espectro en cloroformo deuterado o DCM obtenido de Cambridge Isotope Laboratories Ltd. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm campo abajo de tetrametilsilano (^1H , ^{13}C) o CCl_3F (^{19}F). Las constantes de acoplamiento J se dan en Hz. Las formas de los picos en el espectro RMN se indican con los símbolos 'q' (cuarteto), 'dq' (doble cuarteto), 't' (triplete), 'dt' (doble triplete), 'd' (doblete), 'dd' (doble doblote), 's' (singulete), 'bs' (bs) y 'm' (multiplete). Las señales NH y OH se identifican después de
- 25 mezclar la muestra con una gota de D_2O .

Cromatografía flash se refiere a la purificación utilizando el eluyente indicado y gel de sílice (ya sea gel de sílice Acros: 0.030-0.075 mm o Merck 60: 0.040-0.063 mm).

- 30 Cromatografía de columna se realiza utilizando gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm, Merck).

Las reacciones se monitorean al utilizar cromatografía de capa delgada (TLC) sobre láminas plásticas recubiertas con sílice (gel de sílice precubierto Merck 60 F254) con el eluyente indicado. Se visualizan los puntos mediante luz UV (254 nm) o I_2 .

Puntos de fusión se registran en un aparato de punto de fusión Büchi B-545.

Cromatografía Líquida- Espectrometría de Masa (LC-MS):
- Método A.

El sistema LC-MS consiste de una bomba Waters 1525 µ. La bomba se conecta un automuestreador Waters 2777.

5 El método LC es:

etapa	tiempo total	flujo (ul/min)	A(%)	B(%)
0	0.2	1600	90	10
1	2.5	1600	0	100
2	2.8	1600	0	100
3	2.9	1600	90	10
4	3.10	1600	90	10
5	3.11	500	90	10

A= 100% de agua con 0.2% de HCOOH
B= 100% de ACN con 0.2% de HCOOH

10 El automuestreador tiene un bucle de inyección de 10 µl; el volumen de inyección es 10 µl. El automuestreador se conecta a una columna Waters Sunfire C18 30*4.6 mm con partículas de 2.5 um. La columna es Termo fijada a Temperatura ambiente +/- 23° C

La columna se conecta a un Waters 2996 PDA. La longitud de onda se escanea de 240 a 320 nm. La resolución es 1.2 nm y el índice de muestreo 20 Hz. Después el flujo PDA se divide 1:1 y se conecta a un Waters 2424 ELSD.

15 El ELSD tiene los siguientes parámetros:

Presión de gas: 40 psi
Dice de datos 20 puntos/ seg
Ganancia 500
Constante de tiempo 0.2 seg

20 Enfriamiento por modo de nebulizador
Tubo de derivación 50° C

Las muestras también se miden con un detector de masa Waters ZQ.
El espectrómetro de masa tiene los siguientes parámetros:

Rango de exploración: 117-900 Amu

25 Polaridad: positiva

Formato de datos: centroide

- Tiempo por exploración: 0.500 seg
Tiempo de interexploración: 0.05 seg
Capilaridad 2.5 kV
Cono 25 V
5 Extractor 2 V
Lentes RF 0.5 V
Temp. de fuente 125° C
Temp. de gas de desolvación 400 ° C
Gas cono 100 L/Hr
10 Gas de gas de desolvación 800 L/Hr
Resolución LM 1 15
Resolución HM 1 15
Energía de ión 0.5
Multiplicador 500 V
15 El sistema completo se controla mediante Masslynx 4.1.
- Método B.
El sistema LC-MS consiste de 2 micro bombas Perkin Elmer series 200. Las bombas se conectan una a la otra mediante un mezclador t de 50 ul. El mezclador se conecta al automuestreador Gilson 215.
20 El método LC es:

etapa	tiempo	flujo (ul/min)	A (%)	B (%)
	total			
0	0	1800	95	5
1	1.8	1800	0	100
2	2.6	1800	0	100
3	2.8	1800	95	5
4	3.0	1800	95	5

A= 100% de agua con 0.1% de HCOOH
B= 100% de Acetonitrilo con 0.1% de HCOOH

- 25 El automuestreador tiene un bucle de inyección de 2 ul. El automuestreador se conecta a una columna Waters Sunfire C18 4.6x30 mm con partículas de 2.5 μm. La columna es Termo fijada en un horno de columna Perkin Elmer series 200 a 23 ° C. La columna se conecta a un medidor Perkin Elmer 785 UV/VIS con una celda de flujo de 2.7

ul. La longitud de onda se establece a 254 nm. El medidor UV se conecta a un espectrómetro de masa Sciex API 150EX. El espectrómetro de masa tiene los siguientes parámetros:

- Rango de exploración: 100-900 Amu
- 5 Polaridad: positiva
- Modo de exploración: perfil
- Resolución Q1: UNIDAD
- Tamaño de etapa: 0.10 amu
- Tiempo por exploración: 0.500 seg
- 10 NEB: 10
- CUR: 10
- IS: 5200
- TEM: 325
- DF: 30
- 15 FP: 225
- EP: 10

El detector de dispersión de luz se conecta al Sciex API 150. El detector de dispersión de luz es un Polymer Labs PL-ELS 2100 que opera a 70° C y 1.7 bar de presión de N₂.

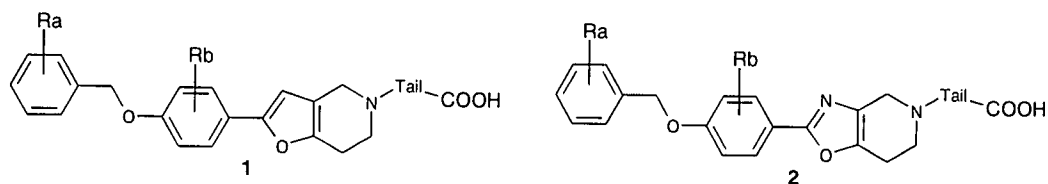
- 20 El sistema completo se controla mediante un computador de precisión Dell GX370 que opera bajo Windows 2000.

Los tiempos de retención reportados en la Tabla 1 (R_t) son para el pico en el cromatograma Total de Corriente de Iones (TIC) que muestra la masa para [M+H]⁺ dentro de una precisión de 0.5 amu del PM exacto calculado y tiene un pico asociado en el cromatograma de Dispersión Luz Evaporativa (ELS) con un % de área relativa (pureza) de >85%.

25 §2. ABREVIATURAS

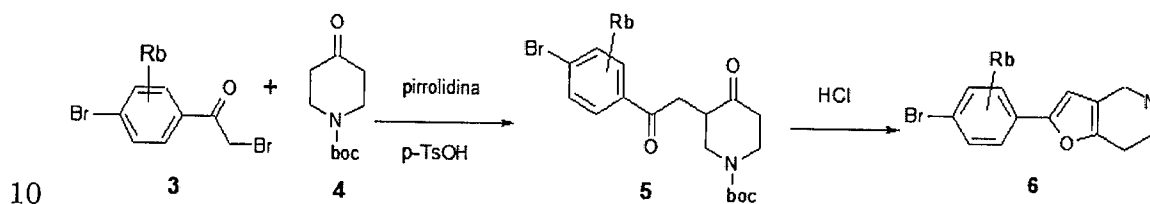
- ACE-Cl cloroformato de 1-Cloroetilo
- 9-BBN dímero 9-borabicyclo [3.3.1] nonano
- 30 CHCl₃ Cloroformo
- CH₂Cl₂ Diclorometano
- CH₃CN Acetonitrilo
- CuBr₂ Bromuro de cobre (II)
- DBU 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno

	DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
5	Et ₃ N	Trietilamina
	Et ₂ O	Éter de dietilo
	EtOH	Etanol
	EtOAc	Acetato de etilo
	HCl	Cloruro de hidrógeno
10	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	KHCO ₃	Bicarbonato de potasio
	KI	Yoduro de potasio
	KOH	Hidróxido de potasio
	KOtBu	Terc- butóxido de potasio
15	MeOH	Metanol
	NaBH ₄	Borohidruro de sodio
	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	NaI	Yoduro de sodio
	NaOH	Hidróxido de sodio
20	NaOtBu	Terc- butóxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	NBS	N-Bromosuccinimida
	iPr ₂ O	Éter de diisopropilo
	TA	Temperatura ambiente
25	SiO ₂	Gel de sílice
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TMSCl	Clorotrimetilsilano
	TMSOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
30	§3. ASPECTOS GENERALES DE LA SÍNTESIS	
	Se describe adelante la síntesis adecuada de los compuestos reivindicados.	



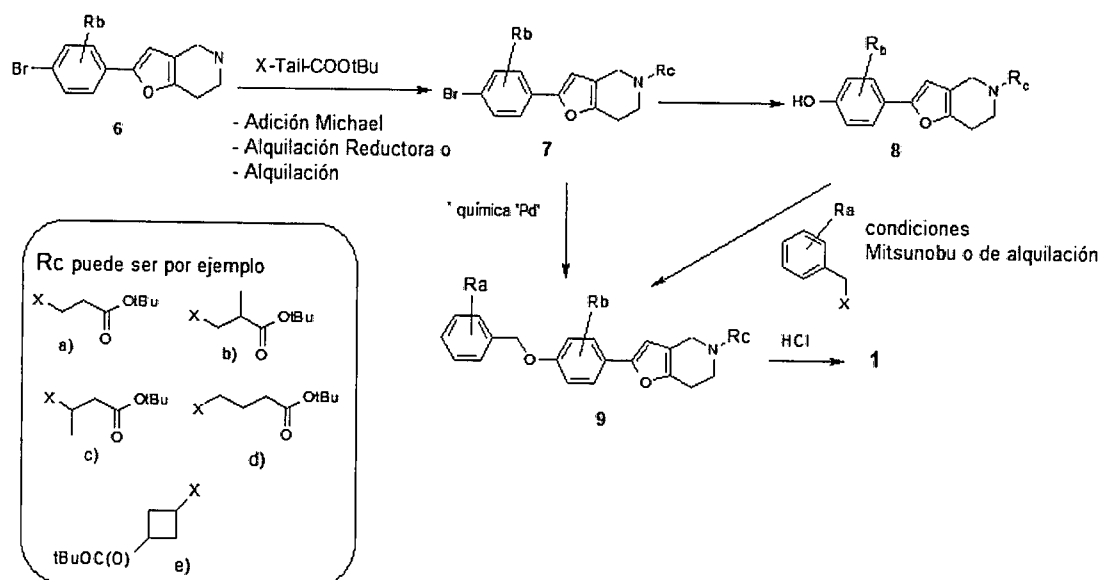
Para la síntesis de los compuestos 1, se describen dos rutas en respectivamente los Esquemas 2 y 3. Ambas rutas inician con el compuesto 6, la síntesis del cual se representa en el Esquema 1. La alfa alquilación de la pirrolidina-enamina de 4 con alfa-bromo-acetofenonas (3) -introduciendo de este modo el grupo Rb en la molécula- da el compuesto 5. El cierre de anillo posterior de 5 bajo condiciones ácidas produce el compuesto 6 en rendimientos razonables.

Esquema 1. Síntesis del intermedio clave 6



La Ruta A (véase Esquema 2) inicia con la alquilación el grupo funcional piperidina en 6 mediante una alquilación estándar, alquilación reductora o Reacción de adición de Michael para dar los compuestos de ácido carboxílico protegidos 7. El grupo funcional éter de bencilo se puede introducir en dos formas. Primero, el bromo en 7 se debe convertir directamente al

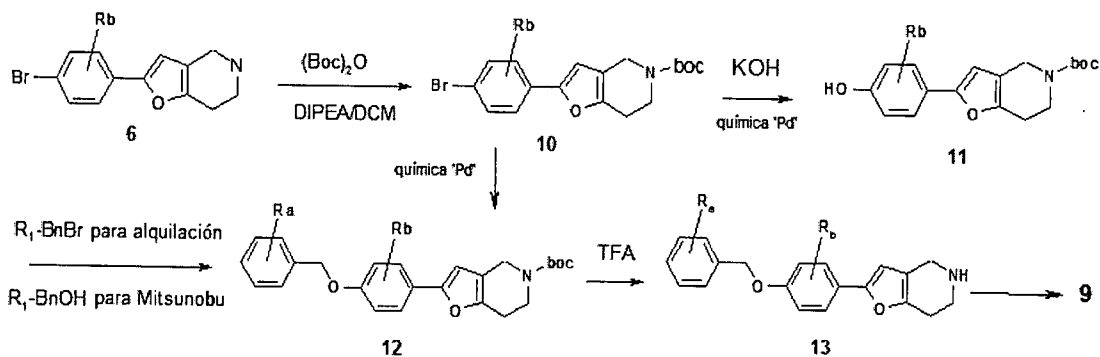
Esquema 2. Ruta A para los compuestos 1



derivado de éter de bencilo 9 mediante una reacción catalizada con paladio. Adicionalmente, el bromuro 7 se puede convertir al derivado de fenol 8 derivado a través de una reacción mediada por paladio. El compuesto 8 se puede convertir al derivado deseado de éteres de bencilo 9 bajo condiciones de transferencia de fase con bromuros de bencilo o a través de una reacción Mitsunobu con alcoholes bencilicos. Finalmente, los compuestos 9 se pueden desproteger para dar los productos finales 1.

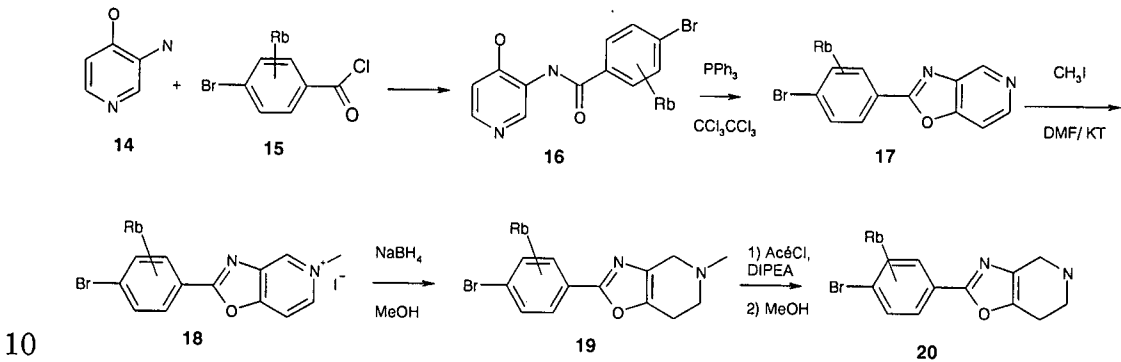
Alternativamente, se puede seguir la Ruta B (véase Esquema 3) para la síntesis de los compuestos 1. La piperidina en el compuesto 6 se desprotege con un grupo BOC. En lo sucesivo, primero se introduce el grupo funcional éter de bencilo ya sea a través de una reacción mediada por paladio directa del bromo en 10 a 12 o a través de la transformación del bromo al derivado de fenol 11, que se puede convertir a 12 bajo condiciones de alquilación o Mitsunobu. Finalmente, el compuesto 12 se puede convertir a 9 mediante retiro de ácido del grupo BOC y posterior introducción de los residuos de ácido carboxílico protegidos.

Esquema 3. Ruta B para los compuestos 1



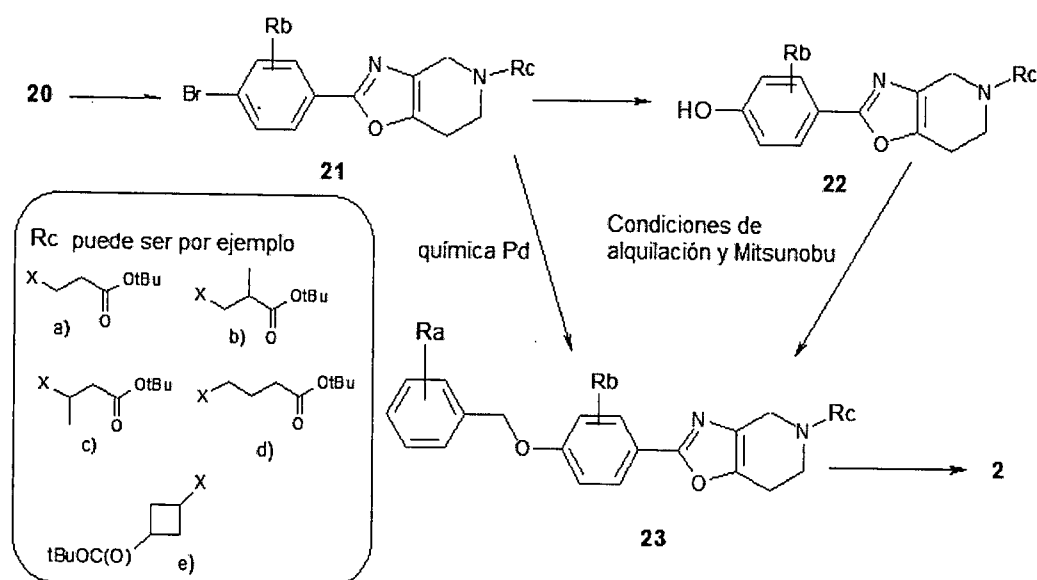
Para la síntesis de derivados de oxazolo 2, se desarrollan tres rutas. La síntesis del intermedio clave 20 se representa en el Esquema 4. La acilación de 14 comercialmente disponible con un cloruro de benzoilo sustituido apropiadamente (15) da 16, cuyo anillo se cierra posteriormente a 17 al utilizar trifenilfosfina y hexacloroetano. La metilación de la piridina en 17 a la sal cuaternaria 18 y reducción posterior de 18 con borohidruro de sodio produce el compuesto 19. El compuesto 19 se desmetila con clorofornato de 1-Cloroetilo para proporcionar el intermedio clave 20.

Esquema 4. Síntesis de los compuestos 20



La primera ruta (Ruta C) para los compuestos 2 se representa en el Esquema 5 y se inicia a partir del compuesto 20. En una forma similar como se describe para la síntesis de los compuestos 7 en la serie furanilo, los residuos de ácido carboxílico protegidos t butilo se puede introducir en 20 para dar 21. Partiendo de 21, el derivado de éteres de bencilo 23 se puede preparar mediante un acoplamiento mediado con paladio directo (21 a 23) con alcoholes bencílicos o al transformar primero el bromuro en 21 a fenol 22 y posterior bencilación de 22 (a 23)

Esquema 5. Ruta C para los compuestos 2

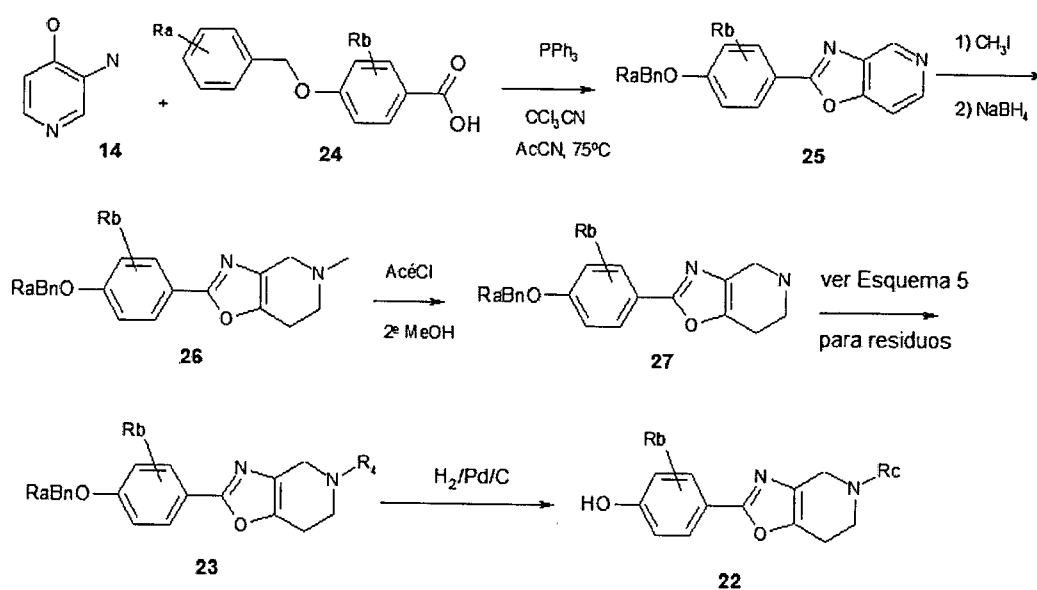


bajo transferencia de fase o condiciones Mitsunobu. Finalmente, la desprotección de ácido del ácido carboxílico en 23 produce los compuestos 2.

Alternativamente, la ruta D se podría seguir como se representa en el Esquema 6.

- 5 Los compuestos 25 se pueden preparar partiendo de 14 y un derivado de ácido 4-benciloxi benzoico apropiadamente sustituido (24) bajo la influencia de trifenilfosfina y tricloroacetnitrilo. El compuesto 25 se puede convertir a los derivados de benciloxi 23 en una forma similar como se describió anteriormente en los Esquemas 4 y 5 para la síntesis de los compuestos 21. Así, la metilación de 25 y reducción posterior con NaBH_4 da 26,
- 10 que se desmetila con ACE-Cl para dar 27. Finalmente, los residuos

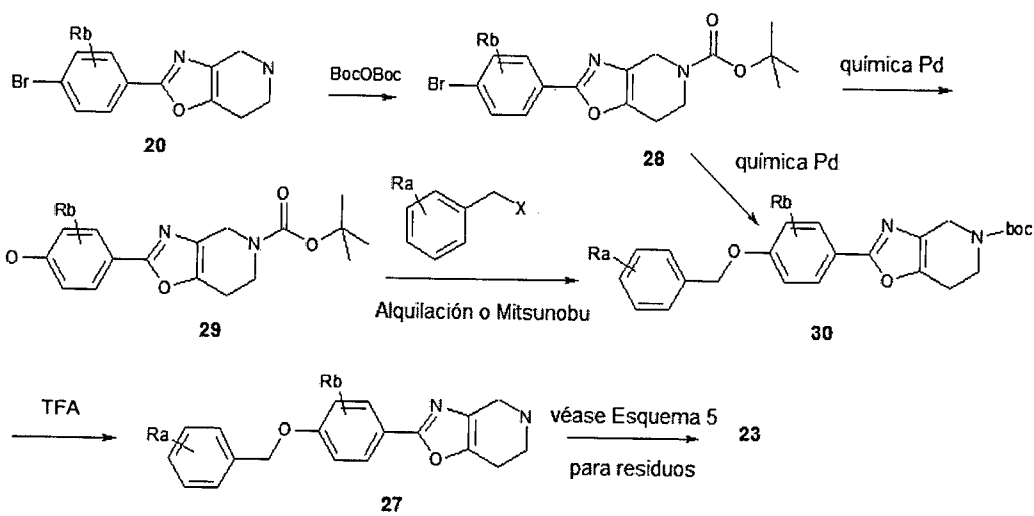
Esquema 6. Ruta D para los compuestos 2



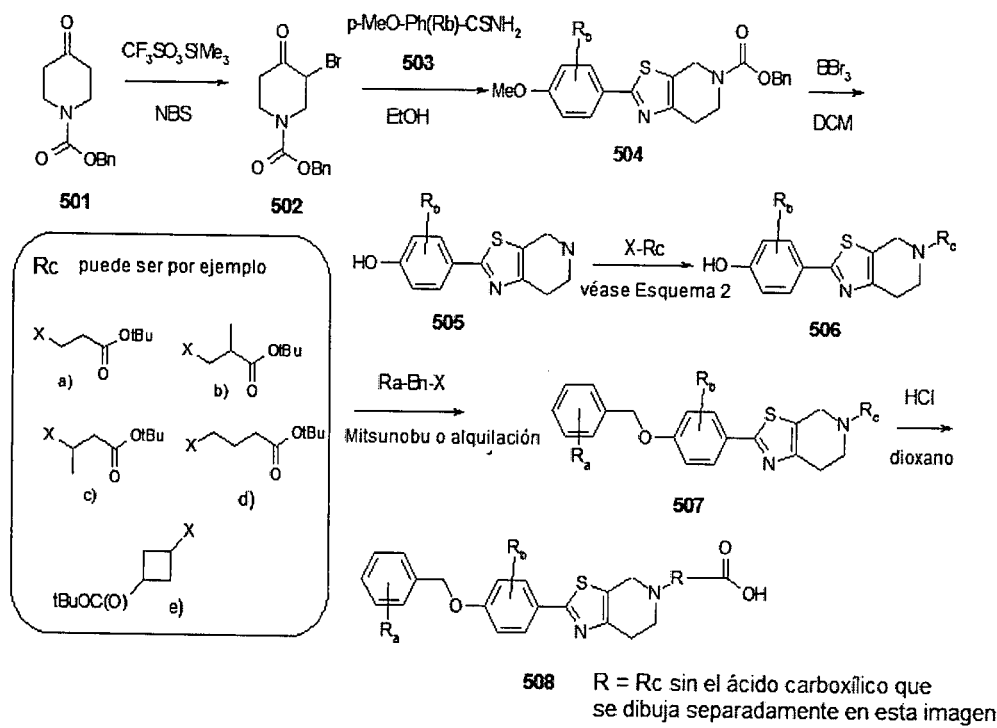
se introducen en 27 para dar el compuesto 23. Desde aquí, el grupo t-butilo en 23 se puede eliminar bajo condiciones ácidas para dar el compuesto 2. Por otro lado, el bencilo en 23 se puede eliminar mediante hidrogenación para dar los derivados de fenol 22.

5 Y finalmente, la tercera ruta (Ruta E) para los compuestos 2 se representa en el Esquema 7. El compuesto 20 se desprotege con un grupo t-butiloxicarbonilo para dar 28, que se puede convertir al fenol correspondiente (29) bajo condiciones de paladio estándar. La alquilación de 29 bajo transferencia de fase o condiciones Mitsunobu da 30. Por otro lado, el compuesto 30 también se puede obtener directamente del bromuro 28
10 bajo condiciones de química de paladio. El retiro de ácido del grupo BOC en 30 resulta en la formación del compuesto 27, que se puede alquilar a 23 como se describe en el Esquema 5.

Esquema 7. Ruta E para la síntesis de los compuestos 2

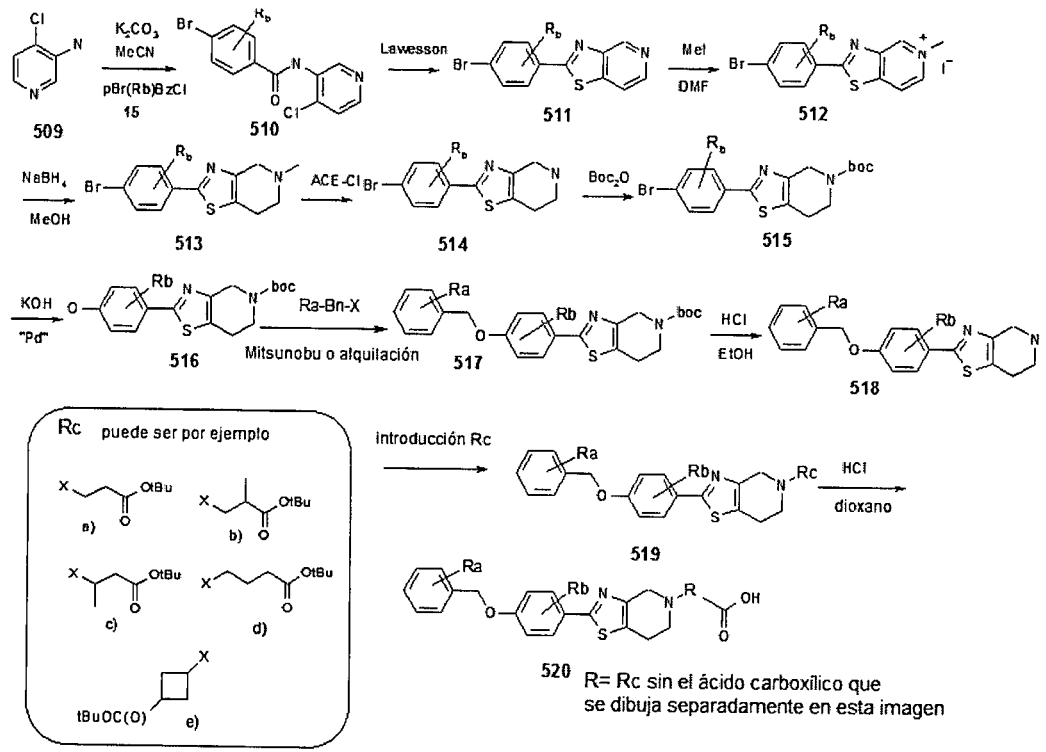


15 Esquema 8



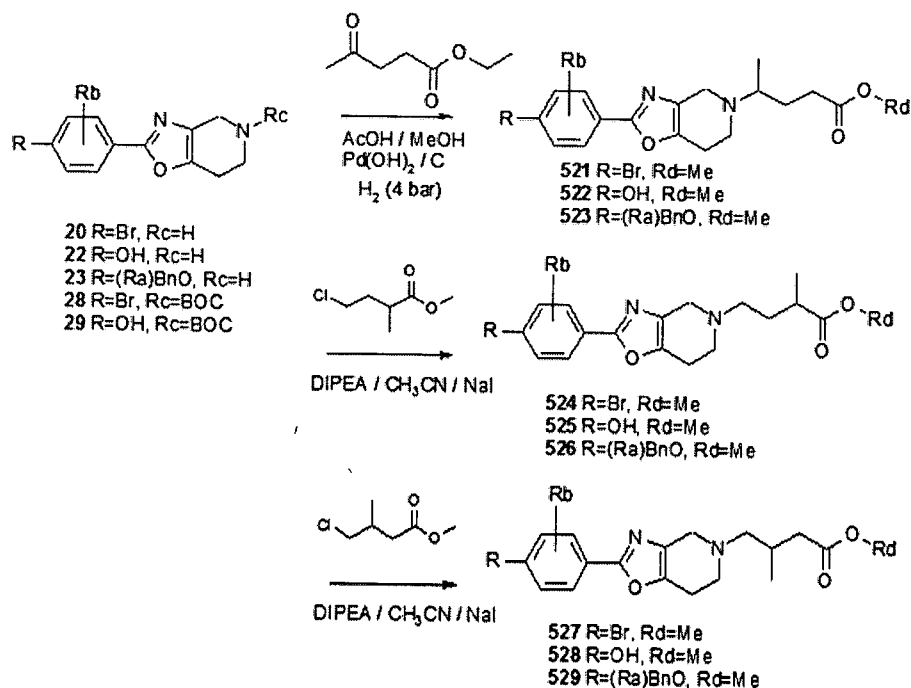
Los derivados de tiazol 508 y 520 se sintetizan como se describe en el Esquema 8 y 9. Los ajustes de los grupos R en los reactivos lleva a la introducción de Ra, Rb y Rc.

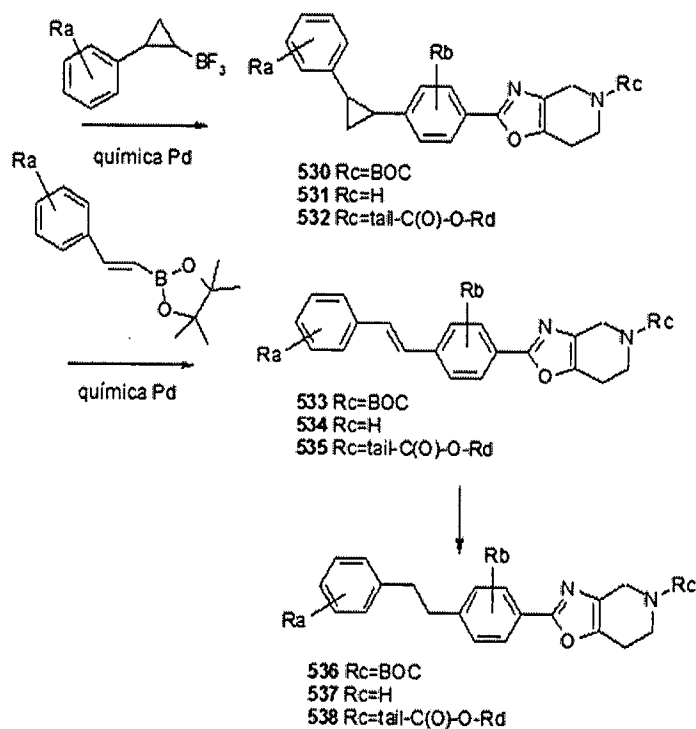
Esquema 9



La ruta sintética hacia un número de residuos alternativos y ligadores se representa en el Esquema 10.

Esquema 10





Para aquellos expertos en la técnica, es claro que la selección para una cierta ruta se puede basar en la disponibilidad de los reactivos. Adicionalmente, las rutas B, D y E son muy adecuadas para la introducción de diversidad en la parte de residuo R_c de los compuestos 1 y 2. Las rutas A y C tienen la introducción del grupo funcional Ra-Bn en la última parte de la síntesis lo que lo hace más adecuado para explorar la diversidad en esa parte de la molécula.

§4. SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 5. A una solución de éster de t-butilo de ácido 4-oxo- piperidina-1 - carboxílico en tolueno (2 ml/ mmol) se agrega una cantidad catalítica de mono hidrato de ácido para-toluenosulfónico (0.1 eq) y pirrolidina (4 eq). La mezcla se calienta a reflujo bajo condiciones Dean Stark durante 18 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el residuo se redissuelve en tolueno. A esta solución se agrega lentamente (en 25 minutos) una solución de una 2-bromo -1- (4-bromo -fenil) -etanona apropiadamente sustituida (1.05 eq) en tolueno/ DCM (2 ml/ mmol, 1/2, v/v). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y la suspensión blanca resultante se vierte en agua. La capa de agua se extrae con DCM (3 veces) y las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄) y posteriormente se

concentran bajo presión reducida. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía de gel de sílice dando el compuesto 5 en un rendimiento de 50-90%.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 6. El compuesto 5 se suspende en ácido clorhídrico concentrado (10 eq, 12N). La mezcla se calienta (en etapas de 10° C por 30 minutos) a 80° C. La mezcla se empieza a espumar fuertemente, permitiendo de esta manera suficiente volumen en el recipiente de reacción de partida. Después de 45 minutos, la mezcla se enfría a 0° C y se neutraliza con 50% en peso de solución de NaOH (exotérmica). Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, el material sólido resultante se recolecta mediante filtración y se lava con NaOH 0.1M. El material marrón claro se purifica mediante extracción Soxhlet en EtOAc dando 6 como sólido beige que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la introducción de los residuos de ácido carboxílico protegidos (7).

a) introducción del éster de butilo de ácido propiónico. El compuesto 6 se suspende en metanol (4 ml/ mmol) y se agrega DIPEA (1.05 eq). A la mezcla se agrega acrilato de t- butilo (1.2 eq) y la mezcla se somete a reflujo durante 16 hrs. Se verifica la conversión mediante análisis TLC. Los disolventes se evaporan y el residuo se redissuelve en EtOAc y se extrae con una solución al 5% de NaHCO₃. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar 7a puro.

b) Introducción del éster de t- butilo de ácido 2-metil-propiónico. El compuesto 6 se suspende en DMF (6 ml/ mmol). A esta suspensión se agrega 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (3 eq) y metacrilato de t- butilo (2 eq). La mezcla se calienta a 125° C durante 16-100 hrs. La solución se enfría y se agrega 5% de NaHCO₃ (15 ml/ mmol) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua (4x), se seca sobre MgSO₄, se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar 7b puro.

c) Introducción del éster de t- butilo de ácido butírico. El compuesto 6 se suspende en 1,2- dicloroetano (6 ml/ mmol). A esta suspensión se agrega t-butilacetoacetato (1 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.4 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs. Si la reacción no se completa, se agrega otra porción de t- butilacetoacetato (1 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.4 eq). A la solución se agrega 5% de NaHCO₃ (15 ml/ mmol) y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas

combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar 7c puro.

d) Introducción del éster de t- butilo de ácido 4-butírico. El compuesto 6 se suspende en acetonitrilo (3 ml/ mmol). A esta suspensión se agrega carbonato de potasio (2 eq), t-butil 4-bromo -butanoato (1.1 eq) y yoduro de potasio (1.1 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC revela reacción completa. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con 5% de NaHCO_3 (15 ml/ mmol). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para producir 7d.

Procedimiento general para la introducción del grupo funcional éter de bencilo en 7 al compuesto 9. Una solución del compuesto 7, el alcohol bencílico sustituido apropiadamente (1.1 eq), acetato de paladio (II) (0.02 eq), 2-dit-butilfosfino -3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil- 1,1' bifenilo (0.02 eq), carbonato de cesio (1.5 eq) en tolueno desgasificado (4 ml/ mmol) se calienta a 75° C durante 16 hrs. Se verifica la conversión mediante análisis TLC. La solución se enfría a temperatura ambiente, se diluye con DCM, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto 9 en rendimientos que varían de 30-80%.

Procedimiento general para la conversión de los derivados de bromo 7 a los derivados de fenol 8. El compuesto 7 se disuelve en tolueno (8m ml/ mmol) y a la solución se agrega hidróxido de potasio (2 eq, 11.7N) y la solución se desgasifica. A la solución se agrega 2-dit-butilfosfino -2',4',6'- triisopropilbifenilo (0.06 eq) y tris-(dibencilidenoacetone)-dipaladio (0) (0.03 eq). La mezcla se agita a 60° C durante 1.25 hrs. Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y se lava con 5% de solución de NaHCO_3 (10 ml/ mmol). Las capas orgánicas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto 8 en rendimientos que varían de 25-85%.

Procedimiento general para la conversión del fenol 8 a éteres de bencilo 9.

Método A) el compuesto 8 se disuelve en DCM/ agua, 2/1, v/v (4 ml/ mmol) y a esta solución se agrega hidróxido de sodio (2N, 3 eq). A esta mezcla se agregan bromuro de tetrabutilamonio (0.1 eq) y el bromuro de bencilo apropiadamente sustituido (1.1 eq). La mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC muestra reacción completa. La mezcla se diluye con DCM (15 ml/ mmol), las capas se separan y la capa de agua se extrae con DCM. Las capas orgánicas se secan

sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto 9 puro en rendimientos que varían de 80-90%.

- Método B) el compuesto 8 se disuelve en N,N'- dimetilacetamida (4 ml/ mmol) y a
 5 esta solución se agrega trifenilfosfina (1.25 eq) y azodicarboxilato de diisopropilo (1.25 eq)
 y el alcohol bencílico sustituido apropiadamente (1.2 eq). La mezcla se agita a
 temperatura ambiente durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC muestra
 reacción completa. La mezcla se diluye con éter de dietilo y se lava con agua (3x). Las
 capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo.
 10 El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el
 compuesto 9 en rendimientos que varían de 70-90%.

- Procedimiento general para la desprotección de ácido de los compuestos 9 a 1. El
 compuesto 9 se disuelve en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4N, 45 eq) y la mezcla
 se agita a temperatura ambiente durante 24 hrs. Se aplica calentamiento a 50° C cuando
 15 se necesita empujar la reacción hasta terminación. Los disolventes se evaporan y se
 agrega éter de diisopropilo para precipitar el producto. El material sólido se filtra y se seca
 in vacuo para dar el compuesto 1 en un rendimiento que varía de 80-100%.

- Procedimiento general para la síntesis de los derivados protegidos BOC de 6. A
 una suspensión del compuesto 6 en DCM (6 ml/ mmol) se agregan DIPEA (1 eq),
 20 dimetilamino piridina (DMAP, 0.05 eq) y dicarbonato de t- butilo (1.1 eq). La mezcla se
 agita a temperatura ambiente durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC
 revela reacción completa. La mezcla de reacción se lava con 5% de solución ag. de
 NaHCO_3 y las capas de agua resultantes se extraen con DCM. Las capas orgánicas
 combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se
 25 purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto 10 en
 rendimientos que varían de 70-90%.

- Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 11. El compuesto 10 se
 disuelve en 1,4-dioxano/ agua, 1/1, v/v (2 ml/ mmol) y a la solución se agrega hidróxido de
 potasio (4 eq, 11.7N) y la solución se desgasifica. A la solución se agrega 2-dit-butilfosfino
 30 -2',4',6'- triisopropilbifenilo (0.04 eq) y tris-(dibencilidenoacetone)- dipaladio (0) (0.02 eq). La
 mezcla se agita a 80° C durante 16 hrs. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se
 diluye con EtOAc, se acidifica a pH 6 con HCl 0.1N y se extrae con EtOAc. Las capas
 orgánicas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se

purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto puro 11 en rendimientos que varían de 60-95%.

Procedimiento general para la síntesis de los derivados de éter de bencilo 12.

Método A) El compuesto 11 se disuelve en DCM/ agua, 2/1, v/v (4 ml/ mmol) y a
 5 esta solución se agrega hidróxido de sodio (2N, 3 eq). A esta mezcla se agregan bromuro de tetrabutilamonio (0.1 eq) y el bromuro de bencilo apropiadamente sustituido (1.1 eq). La mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC muestra reacción completa. La mezcla se diluye con DCM (15 ml/ mmol), las capas se separan y la capa de agua se extrae con DCM. Las capas orgánicas se secan
 10 sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto 12 en rendimientos que varían de 80-90%.

Método B) El compuesto 11 se disuelve en N,N'- dimetilacetamida (4 ml/ mmol) y a esta solución se agrega trifenilfosfina (1.25 eq), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD,
 15 1.25 eq) y un alcohol bencílico sustituido apropiadamente (1.2 eq). La mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC muestra reacción completa. La mezcla se diluye con éter de dietilo y se lava con agua (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el
 20 compuesto 12 en rendimientos que varían de 70-90%.

Método C) El compuesto 10 se disuelve en tolueno (8m ml/ mmol) y a la solución se agrega hidróxido de potasio (2 eq, 11.7N) y la solución se desgasifica. A la solución se agrega bromuro de bencilo apropiadamente sustituido (1.1 eq), 2-di-t-butilfosfino - 2',4',6'-
 25 triisopropilbifenilo (0.06 eq) y tris-(dibencilidenoacetón)- dipaladio (0) (0.03 eq). La mezcla se agita a 60° C durante 1.25 hrs. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y se lava con 5% de solución de NaHCO_3 (10 ml/ mmol). Las capas orgánicas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto 12 en rendimientos que varían de 30-80%.

30 Procedimiento general para la desprotección de los compuestos 12 a 13.

El compuesto 12 se disuelve en DCM (10 ml/ mmol) y se agrega ácido trifluoroacético (10 eq). La solución se somete a reflujo durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC muestra reacción completa. La mezcla se neutraliza con 5% de NaHCO_3 acuoso. La mezcla se extrae con DCM (3x) y las capas orgánicas combinadas

se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo para dar el compuesto 13 que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la introducción de los residuos de ácido carboxílico protegidos (9) partiendo del compuesto 13.

5 a) introducción del éster de butilo de ácido propiónico. El compuesto 13 se suspende en metanol (4 ml/ mmol) y se agrega DIPEA (1.05 eg). A la mezcla se agrega 1.2 eg de acrilato de t- butilo y la mezcla se somete a reflujo durante 16 hrs. Se verifica la conversión mediante análisis TLC. Los disolventes se evaporan y el residuo se redissuelve en EtOAc y se extrae con una solución al 5% de NaHCO_3 . La capa orgánica se seca
10 (MgSO_4), se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar 9a puro.

b) Introducción del éster de t- butilo de ácido 2-metil-propiónico. A una solución del compuesto 13 en DMF (6 ml/ mmol) en una botella pyrex se agrega 1,8-diazabicyclo
15 [5.4.0] undec-7-eno (3 eg) y metacrilato de t- butilo (2 eq). La mezcla se calienta a 125°C durante 100 hrs. La solución se enfría y se agrega 5% de NaHCO_3 (15 ml/ mmol) y se extrae con éter de dietilo/ EtOAc, 1/1, v/v. La capa orgánica se lava con agua (4x), se seca sobre MgSO_4 , se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar 9b puro.

c) Introducción del éster de t- butilo de ácido butírico. El compuesto 13 se
20 suspende en 1,2-dicloroetano (6 ml/ mmol). A esta suspensión se agrega t-butilacetoacetato (1 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.4 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs. Si la reacción no se completa, se agrega otra porción de t-butilacetoacetato (1 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.4 eq). Después de completar la reacción, la solución se diluye con 5% de NaHCO_3 (15 ml/ mmol) y la mezcla
25 se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto puro 9c.

d)) Introducción del éster de t- butilo de ácido 4-butírico. El compuesto 13 se
suspende en acetonitrilo (3 ml/ mmol). A esta suspensión se agregan carbonato de
30 potasio (2 eq), t-butil 4-bromo -butanoato (1.1 eq) y yoduro de potasio (1.1 eq). La mezcla se calienta a temperatura ambiente durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC revela reacción completa. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con 5% de NaHCO_3 (15 ml/ mmol). La capa orgánica se seca sobre

Na_2SO_4 , se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para producir el compuesto 9d.

Procedimiento general para la síntesis de 2-(4- Bromo -fenil) -oxazolo[4,5-c] piridina 17. A una suspensión enfriada (0 °) de 4-hidroxi- 3-amino-piridina comercialmente disponible en DCM (14, 6 ml/ mmol) se agrega trietil amina (1.25 eq) y una solución de cloruro de benzoilo sustituido apropiadamente 15 (1 eq, 0.3M en DCM). Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 16 a 64 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC muestra reacción completa. La mezcla se filtra, se lava con DCM y éter para proporcionar 16 como un material sólido (50-80% de rendimiento) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disuelve hexacloroetano (2.5 eq) en DCM y se agrega trifenil fosfina (3 eq) y trietil amina (8 eq). La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y el compuesto 16 se agrega lentamente en 5 porciones iguales. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 64 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC (DCM/MeOH, 97/3, v/v) revela la reacción completa. La solución se concentra y el residuo se suspende en DCM. La mezcla se filtra y el residuo se lava con DCM y éter de dietilo para dar 17 en un rendimiento de 30-80%.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 19. A una solución del compuesto 17 en DMF se agrega yodometano (4 eq) y la mezcla se agita durante 16 hrs. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se agita en EtOAc para dar 18 como un sólido blanco. El compuesto 18 se disuelve en metanol (10 ml/ mmol) y la solución se enfría a 0° C. Se agrega borohidruro de sodio (2 eq) y la mezcla se agita a 0° C durante 2 hrs, después de ese tiempo se deja que alcance temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 16 hrs. Se agrega agua (1 ml/ mmol) y la mezcla se agita durante 5 minutos. La mezcla se co- evapora con acetonitrilo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para producir el compuesto 19 en 50-90%.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 20. A una solución enfriada (0° C) del compuesto 19 en 1,2-dicloroetano (10 ml/ mmol) se agrega DIPEA (2 eq). A 0° C se agrega cloroformato de 1-Cloroetilo (3 eq) y la mezcla se agita durante 10 minutos a 0° C después de ese tiempo la temperatura se eleva a temperatura de reflujo. Después de 2 hrs, la mezcla se concentra in vacuo y el residuo se disuelve en metanol (10 ml/ mmol). La solución se agita durante 48 hrs a temperatura ambiente. El retiro del disolvente resulta en el aislamiento del compuesto 20 en un rendimiento de 70-90%.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 21.

a) introducción del éster de butilo de ácido propiónico.

El compuesto 20 se suspende en metanol (10 ml/ mmol) y se agrega DIPEA (2.05 eg). A la mezcla se agrega 1.2 eg de acrilato de t- butilo y la mezcla se somete a reflujo durante 16 a 120 hrs. Se verifica la conversión mediante análisis TLC y cuando sea necesario se agregan reactivos adicionales para empujar la reacción hasta terminación.

- 5 Los disolventes se evaporan y el residuo se redisuelve en EtOAc y se extrae con una solución al 5% de NaHCO_3 . La capa orgánica se seca (MgSO_4), se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar 21a en rendimientos que varían de 50-90%

b) Introducción del éster de t- butilo de ácido 2-metil-propiónico.

- 10 A una solución del compuesto 20 en DMF (6 ml/ mmol) se agrega 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU, 3 eg) y metacrilato de t- butilo (5 eg). La mezcla se calienta a 125°C durante 100 hrs. La solución se enfría y se agrega 5% de NaHCO_3 (15 ml/ mmol) y se extrae con éter de dietilo/ EtOAc, 1/1, v/v. La capa orgánica se lava con agua (4x), se seca sobre MgSO_4 , se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía
15 de columna de gel de sílice para dar 21b puro.

c) Introducción del éster de t- butilo de ácido butírico.

- El compuesto 20 se suspende en 1,2-dicloroetano (8 ml/ mmol). A esta suspensión se agregan t-butilacetoacetato (1.4 eq), ácido acético (1 eg) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.8 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs. Si la reacción
20 no se completa, se agrega otra porción de t-butilacetoacetato (1 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.4 eq). Después de completar la reacción, la solución se diluye con 5% de NaHCO_3 (15 ml/ mmol) y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto puro
25 21c.

d)) Introducción del éster de t- butilo de ácido 4-butírico.

- El compuesto 20 se suspende en DMF (5 ml/ mmol). A esta suspensión se agrega carbonato de potasio (3 eq) y 4-bromobutanoato de t- butilo (3 eq). La mezcla se calienta a 80°C durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC revela reacción completa.
30 La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para producir 21d.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 22. El compuesto 21 se disuelve en acetonitrilo (25m ml/ mmol) y a la solución se agrega hidróxido de potasio en polvo (2 eq) y la solución se desgasifica. A la solución se agrega 2-dit-butilfosfino -3,4,5,6-

tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0.06 eq) y tris-(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0.03 eq). La mezcla se agita a 60° C durante 4 hrs. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en DCM y se lava con HCl 0.1M y agua. Las capas de agua se extraen con DCM y las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄. El compuesto 22 se obtiene después de cromatografía de columna de gel de sílice en rendimientos que varían de 30-70%.

Procedimiento general para la introducción del grupo funcional éter de bencilo en 21 al compuesto 23. Una solución del compuesto 21, el alcohol bencilico sustituido apropiadamente (2 eq), acetato de paladio (II) (0.02 eq), 2-dit-butilfosfina -3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0.02 eq), carbonato de cesio (1.5 eq) en tolueno desgasificado (3 ml/ mmol) se calienta a 75° C durante 16 hrs. Se verifica la conversión mediante análisis TLC. La solución se enfría a temperatura ambiente, se diluye con DCM, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto puro 23 en rendimientos que varían de 30-80%.

Procedimiento general para la conversión del fenol 22 a éteres de bencilo 23.

Método A) El compuesto 22 se disuelve en DCM/ agua, 2/1, v/v (4 ml/ mmol) y a esta solución se agrega hidróxido de sodio (2N, 3 eq). A esta mezcla se agregan bromuro de tetrabutamonio (0.1 eq) y un bromuro de bencilo apropiadamente sustituido (1.1 eq). La mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC muestra reacción completa. La mezcla se diluye con DCM (15 ml/ mmol), las capas se separan y la capa de agua se extrae con DCM. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto puro 23 en rendimientos que varían de 80-90%.

Método B) El compuesto 22 se disuelve en DCM seco (15 ml/ mmol) y a esta solución se agregan trifenilfosfina (1.8 eq) y el alcohol bencilico sustituido apropiadamente (1.8 eq). A esta mezcla se agrega azodicarboxilato de diisopropilo (1.8 eq) y la mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC muestra reacción completa. La mezcla se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto puro 23 en rendimientos que varían de 70-90%.

Método C) Resina PS-TBD (3.7 eq.) se incuba con una solución de 22 (1.1 eq) en 1 mL de acetonitrilo durante 1.5 h a 50 ° C. Después de esto, se agrega el bromuro de bencilo apropiadamente sustituido (1.10 eq.) en acetonitrilo. Posteriormente, la mezcla de

reacción se agita y se calienta a 75 ° C durante 16 hrs. Luego, el disolvente se elimina mediante filtración y la resina se lava con 3 x 2.5 mL de ACN. Los orgánicos combinados se concentran in vacuo, seguido por cromatografía de columna flash sobre sílice para dar el compuesto 23 en rendimientos que varían de 60-95%.

- 5 Procedimiento general para la desprotección de 23 para los compuestos 2. El compuesto 23 se disuelve en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4N, 100 eq) y la mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente. Se aplica calentamiento a 50° C cuando se necesita empujar la reacción hasta terminación. Los disolventes se evaporan y se agrega éter de diisopropilo para precipitar el producto. El material sólido se filtra y se
10 seca in vacuo para dar el compuesto 2 en un rendimiento que varía de 70-100%.

- Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 25. A una suspensión enfriada (0 °) de 4-hidroxi- 3-amino-piridina comercialmente disponible (14) en acetonitrilo (15 ml/ mmol) se agrega un ácido 4-benciloxi-benzoico apropiadamente sustituido (24, 1 eq), trifenilfosfina (3 eq) y tricloroacetonitrilo (3 eq). Se deja que la mezcla de reacción
15 alcance temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 16 a 64 hrs a 80° C. La mezcla se concentra in vacuo y los residuos se disuelven en DCM y se lavan con NaOH 2N (3x). Las capas de agua combinadas se extraen con DCM y las capas orgánicas se secan (Na₂SO₄) para dar 25 crudo como aceite que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 20 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 26. A una solución del compuesto 25 en DMF (5 ml/ mmol) se agrega yodometano (4 eq) y la mezcla se agita durante 16 hrs. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se agita en EtOAc para dar la sal cuaternaria de 25 como un sólido blanco. El material crudo se disuelve en metanol (10 ml/ mmol) y la solución se enfría a 0° C. Se agrega borohidruro de sodio (2.5 eq) y la
25 mezcla se agita a 0° C durante 2 hrs, después de ese tiempo se deja que alcance temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 16-64 hrs. Se agrega agua (1 ml/ mmol) y la mezcla se agita durante 5 minutos. La mezcla se concentra in vacuo, los residuos suspenden en NaOH 2 N (5 ml/ mmol) y se extrae con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄) y se concentran para dar 26 crudo como un
30 sólido amarillo que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para los compuestos 27. A una solución enfriada (0° C) del compuesto 26 en 1,2-dicloroetano (10 ml/ mmol) se agrega DIPEA (2 eq) y se agrega cloroformato de 1-Cloroetilo (3 eq). La mezcla se agita durante 10 minutos a 0° C después de ese tiempo la temperatura se eleva a temperatura de reflujo. Después de 4 hrs, se deja

que la mezcla alcance temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 16 hrs. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se disuelve en metanol (10 ml/ mmol). La solución se agita durante 16-48 hrs a temperatura ambiente. El retiro del disolvente resulta en el aislamiento de 27 crudo en un rendimiento total de 20-40% con base en 25.

5 Procedimiento general para la introducción de los residuos de ácido carboxílico protegidos (a 23) partiendo del compuesto 27.

a) introducción del éster de butilo de ácido propiónico.

10 El compuesto 27 se suspende en metanol (4 ml/ mmol) y se agrega DIPEA (1.05 eg). A la mezcla se agrega 1.2 eg de acrilato de t- butilo y la mezcla se somete a reflujo durante 16 hrs. Se verifica la conversión mediante análisis TLC. Los disolventes se evaporan y el residuo se redisuelve en EtOAc y se extrae con una solución al 5% de NaHCO_3 . La capa orgánica se seca (MgSO_4), se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar 23a puro.

b) Introducción del éster de t- butilo de ácido 2-metil-propiónico.

15 A una solución del compuesto 27 en DMF (6 ml/ mmol) se agrega 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (3 eg) y metacrilato de t- butilo (4 eq). La mezcla se calienta a 125°C durante 100 hrs. La solución se enfría y se agrega 5% de NaHCO_3 (15 ml/ mmol) y se extrae con éter de dietilo/ EtOAc, 1/1, v/v. La capa orgánica se lava con agua (4x), se seca sobre MgSO_4 , se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar 23b puro.

c) Introducción del éster de t- butilo de ácido butírico.

25 El compuesto 27 se suspende en 1,2-dicloroetano (6 ml/ mmol). A esta suspensión se agrega t-butilacetoacetato (1 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.4 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs. Si la reacción no se completa, se agrega otra porción de t-butilacetoacetato (1 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.4 eq). Después de completar la reacción, la solución se diluye con 5% de NaHCO_3 (15 ml/ mmol) y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto puro 23c.

30 d)) Introducción del éster de t- butilo de ácido 4-butírico.

El compuesto 27 se suspende en acetonitrilo (3 ml/ mmol). A esta suspensión se agrega carbonato de potasio (2 eq), 4-bromobutanoato de t- butilo (1.1 eq) y yoduro de potasio (1.1 eq). La mezcla se calienta a temperatura ambiente durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC revela reacción completa. La mezcla se concentra in vacuo

y el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con 5% de NaHCO_3 (15 ml/ mmol). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para producir 23d.

e)) Introducción del ácido 3-ciclobutanocarboxílico.

- 5 El compuesto 27 se suspende en 1,2-dicloroetano (20 ml/ mmol). A esta suspensión se agrega ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (1.3 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.6 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs. Si la reacción no se completa, se agrega otra porción de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (1.3 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.6 eq). Después de completar la reacción, la
- 10 solución se diluye con 5% de NaHCO_3 (15 ml/ mmol) y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto puro 2e.

- 15 Procedimiento general para la hidrogenación de 23 al compuesto 22. A una solución del compuesto 23 en etanol (10 ml/ mmol) se agrega hidróxido de paladio sobre carbono (20%, 0.22 eq). Se inicia la hidrogenación bajo presión atmosférica de hidrógeno. Se continúa la agitación durante 16 hrs a temperatura ambiente. La mezcla se filtra sobre Hyflo y el residuo se lava con etanol. El filtrado se concentra in vacuo para dar el compuesto 22.

- 20 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 28. A una suspensión del compuesto 20 en DCM (6 ml/ mmol) se agregan DIPEA (1 eq), dimetilamino piridina (DMAP, 0.05 eq) y dicarbonato de t- butilo (1.1 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC revela reacción completa. La mezcla se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía
- 25 de columna de gel de sílice para dar el compuesto puro 28 en rendimientos que varían de 70-90%.

- 30 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 29. El compuesto 28 se disuelve en 1,4-dioxano/ agua, 1/1, v/v (10 ml/ mmol) y a la solución se agrega hidróxido de potasio (4 eq, 11.7N) y la solución se desgasifica. A la solución se agrega 2-di-t-butilfosfina -2',4',6'- triisopropilbifenilo (0.04 eq) y tris-(dibencilidenoacetone) -dipaladio (0) (0.02 eq). La mezcla se agita a 80° C durante 16 hrs. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se acidifica a pH 6 con HCl 0.1N y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El

residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto puro 29 en rendimientos que varían de 60-95%.

Procedimiento general para la síntesis de los derivados de éter de bencilo 30.

Método A) El compuesto 29 se disuelve en DCM/ agua, 2/1, v/v (4 ml/ mmol) y a
 5 esta solución se agrega hidróxido de sodio (2N, 3 eq). A esta mezcla se agrega bromuro de tetrabutilamonio (0.1 eq) y el bromuro de bencilo apropiadamente sustituido (1.1 eq). La mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC muestra reacción completa. La mezcla se diluye con DCM (15 ml/ mmol), las capas se separan y la capa de agua se extrae con DCM. Las capas orgánicas se secan
 10 sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto puro 30 en rendimientos que varían de 80-90%.

Método B) El compuesto 29 se disuelve en N,N'- dimetilacetamida (4 ml/ mmol) y a esta solución se agrega trifenilfosfina (1.25 eq), azodicarboxilato de diisopropilo (1.25 eq)
 15 y un alcohol bencílico sustituido apropiadamente (1.2 eq). La mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC muestra reacción completa. La mezcla se diluye con éter de dietilo y se lava con agua (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el
 20 compuesto puro 30 en rendimientos que varían de 70-90%.

Método C) El compuesto 28 se disuelve en tolueno (8m ml/ mmol) y a la solución se agrega hidróxido de potasio (2 eq, 11.7N) y la solución se desgasifica. A la solución se agrega bromuro de bencilo apropiadamente sustituido (1.1 eq), 2-di-t-butilfosfino -2',4',6'-triiisopropilbifenilo (0.06 eq) y tris-(dibencilidenoacetone)- dipaladio (0) (0.03 eq). La mezcla
 25 se agita a 60° C durante 1.25 hrs. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y se lava con 5% de solución de NaHCO_3 (10 ml/ mmol). Las capas orgánicas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto puro 30 en rendimientos que varían de 30-80%.

30 Procedimiento general para la desprotección de los compuestos 30 a 27.

El compuesto 30 se disuelve en DCM (10 ml/ mmol) y se agrega ácido trifluoroacético (6 eq). La solución se somete a reflujo durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC muestra reacción completa. La mezcla se neutraliza con 5% de NaHCO_3 acuoso. La mezcla se extrae con DCM (3x) y las capas orgánicas combinadas

se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentra in vacuo para dar el compuesto 27 que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

§5. SÍNTESIS DE COMPUESTOS ESPECÍFICOS

(Véase Tabla 1)

5 Todos los derivados de furanilo de la Tabla 1 se pueden preparar al seguir cualquiera de los reactivos apropiados de la ruta A o B. Los siguientes compuestos son ejemplos típicos.

10 Todos los derivados de oxazolo de la Tabla 1 se pueden preparar al seguir cualquier ruta C, D o E al escoger los reactivos apropiados. Los siguientes compuestos son ejemplos típicos.

15 Éster de t- butilo de ácido 3-[2-(4- Bromo -fenil) -2- oxo- etil] -4- oxo- piperidina -1- carboxílico (5, Rb=H). A una solución de éster de t-butilo de ácido 4-oxo- piperidina -1- carboxílico (4, 104.1 g, 522 mmol) en tolueno (800 ml) se agrega una cantidad catalítica de mono hidrato de ácido para-toluenosulfónico (0.5 g, 2.6 mmol) y pirrolidina (172.8 ml, 2090 mmol). La mezcla se calienta a reflujo bajo condiciones Dean Stark durante 18 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el residuo se redissuelve en tolueno (600 ml). A esta solución se agrega lentamente (en 25 minutos) una solución de 2-bromo -1- (4- bromo -fenil) -etanona (3, Rb=H, 145.2 g, 522 mmol) en tolueno/ DCM (900 ml, 1/2, v/v). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y la suspensión blanca
20 resultante se vierte en agua (1.5L). La capa de agua se extrae con DCM (3x300 ml) y las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO_4) y posteriormente se concentran bajo presión reducida. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 2/3, v/v a 100% de éter de dietilo) dando el compuesto 5 (Rb=H, 166.6 g, 87%) como un sólido amarillo. Análisis TLC; R_f 0.3 en éter de dietilo/ éter
25 de petróleo, 1/1, v/v.

30 2-[4-Bromo -fenil] -4,5,6,7-tetrahidro-furo[3,2-c] piridina (6, Rb=H). El compuesto 5 (Rb=H, 166 g, 456 mmol) se suspende en ácido clorhídrico concentrado (500 ml, 12N, 6 mol). La mezcla se calienta con 10°C por 30 minutos a 80°C . La mezcla se empieza a espumar fuertemente, permitiendo de esta manera suficiente volumen en el recipiente de reacción de partida. Después de 45 minutos, la mezcla se enfría a 0°C y se neutraliza con 50 % en peso de solución de NaOH (exotérmica). Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, el material sólido resultante se recolecta mediante filtración y se lava con 250 ml de NaOH 0.1M. El material marrón claro se purifica mediante extracción Soxhlet en EtOAc dando 6 (Rb=H, 51 g, 38%) como un sólido beige

que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (Método A): Tr 1.19, [M+H] 278.

Éster de t- butilo de ácido 3-[2-(4- Bromo -fenil) -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- il] -propiónico (7a, Rb=H). El compuesto 6 (Rb=H, 1.46 g, 5 mmol) se
5 suspende en metanol (30 ml) y se agrega DIPEA (0.91 ml, 1.05 eq). A la mezcla se agrega acrilato de t- butilo (0.88 ml, 1.2 eq) y la mezcla se somete a reflujo durante 16 hrs. Se verifica la conversión mediante análisis TLC (éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1, v/v). Los disolventes se evaporan y el residuo se redissuelve en EtOAc y se extrae con una
10 solución al 5% de NaHCO₃. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 2/3 a 1/1, v/v) para dar 7a puro (Rb=H, 1.75 g, 86%) como un sólido blanco. LC-MS (Método A): Tr 1.38, [M+H] 407.

Éster de t- butilo de ácido 3-[2-(4-Hidroxi -fenil) -6,7 -dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- il] -propiónico (8a, Rb=H). El compuesto 7a (Rb=H, 3.85 g, 9.5 mmol) se disuelve en
15 tolueno (80 ml) y a la solución se agrega hidróxido de potasio (2 eq, 11.7N) y la solución se desgasifica. A la solución se agrega 2-di-t-butilfosfino -2',4',6'- triisopropilbifenilo (0.24 g, 0.57 mmol, 0.06 eq) y tris-(dibencilidenoacetone)- dipaladio (0) (0.26 g, 0.28 mmol, 0.03 eq). La mezcla se agita a 60° C durante 1.25 hrs. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y se lava con 5% de solución de NaHCO₃ (10 ml/ mmol).
20 Las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1, v/v, Rf 0.1) para dar el compuesto puro 8a (Rb=H, 1.86 g, 57%) como un sólido amarillo. LC-MS (Método A): Tr 1.14, [M+H] 344.

Éster de t- butilo de ácido 3-{2-[4- (2-Fluoro-benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- il]- propiónico (9a, Ra=2F, Rb=H). El compuesto 8a (Rb=H, 1.24 g, 3.61 mmol) se disuelve en N,N-dimetilacetamida (10 ml) y a esta solución se agrega
25 trifenilfosfina (1.33 g, 5.06 mmol, 1.4 eq), azodicarboxilato de diisopropilo (1 ml, 5.05 mmol, 1.4 eq) y alcohol 2-fluorobencilico (0.46 ml, 4.33 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC (éter de dietilo, Rf 0.3) muestra reacción completa. La mezcla se diluye con éter de dietilo y se
30 lava con agua (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1, v/v a 2/1, v/v) para dar el compuesto puro 9a (Ra=2F, Rb=H, 1.38 g, 84%) como un aceite. LC-MS (Método A): Tr 1.46, [M+H] 452.

Ácido 3-{2-[4- (2-Fluoro-benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro- 4H-furo[3,2-c] piridina -5- il}-
 propiónico (33). El compuesto 9a (Ra=2F, Rb=H, 1.38 g, 3.1 mmol) se disuelve en una
 solución de HCl en 1,4-dioxano (4N, 30 ml) y la mezcla se agita durante 2 hrs a 35° C. Los
 disolventes se evaporan y se agrega éter de diisopropilo (30 ml) para precipitar el
 5 producto como la sal de ácido clorhídrico. El material sólido se filtra y se seca in vacuo
 para dar el compuesto 33 (0.75 g, 54%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz,
 DMSO-d₆): δ ppm 2.93 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 3.07 (bs, 2 H), 3.28 - 3.55 (bs, 2 H), 3.44 (t,
 J=7.6 Hz, 2 H), 3.60 - 3.90 (bs, 2 H), 4.06 - 4.56 (bs, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.10
 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 2 H), 7.39 - 7.48 (m, 1 H), 7.57 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.63
 10 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 10.7 - 11.5 (bs, 1 H), 12.3 - 13.2 (bs, 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.39,
 [M+H] 396.

Éster de t- butilo de ácido 2-(4- Bromo -fenil) -6,7 -dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -
 5- carboxílico 10 (Rb=H). A una suspensión del compuesto 6 (Rb=H, 5 g, 17 mmol) en
 DCM (100 ml) se agregan DIPEA (2.92 ml, 1 eq), DMAP (0.1 g, 0.05 eq) y dicarbonato de
 15 t- butilo (4.1 g, 18.8 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16
 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC (DCM, R_f 0.40) revela la reacción completa.
 La mezcla de reacción se lava con 5% de solución ag. de NaHCO₃ y las capas de agua
 resultantes se extraen con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre
 MgSO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía
 20 de columna de gel de sílice (eluyente: 100% DCM) para dar el compuesto 10 (Rb=H, 5.99
 g, 92%) como un aceite.

Éster de t- butilo de ácido 2-(4-Hidroxi -fenil) -6,7 -dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -
 5- carboxílico 11a (Rb=H). El compuesto 10 (Rb=H, 11.77g, 31 mmol) se disuelve en 1,4-
 dioxano/ agua, 1/1, v/v (200 ml) y a la solución se agrega hidróxido de potasio (6.98 g,
 25 124.5 mmol, 4 eq) y la solución se desgasifica. A la solución se agrega 2-di-t-butilfosfino -
 2',4',6'- triisopropilbifenilo (0.53 g, 1.24 mmol, 0.04 eq) y tris-(dibencilidenoacetona) -
 dipaladio (0) (0.57g, 0.62 mmol, 0.02 eq). La mezcla se agita a 80° C durante 16 hrs. La
 mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se acidifica a pH 6 con
 HCl 0.1N y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y
 30 se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel
 de sílice (eluyente: DCM/MeOH, 1/0 a 99.5/0.5) para dar el compuesto 11 (Rb=H, 9 g,
 90%) como un sólido blanco.

Éster de t- butilo de ácido 2-[4- (4- Cloro-benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H-
 furo[3,2-c] piridina -5- carboxílico (12, Ra=4Cl, Rb=H). El compuesto 11a (Rb=H, 2.0 g,

6.34 mmol) se disuelve en DCM/ agua, 2/1, v/v (30 ml) y a esta solución se agrega hidróxido de sodio (2N, 10 ml). A esta mezcla se agrega bromuro de tetrabutilamonio (0.2 g, 0.63 mmol, 0.1 eq) y bromuro de 4-clorobencilo (1.43 g, 6.98 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC (100% DCM, Rf 0.55) muestra reacción completa. La mezcla se diluye con DCM (15 ml/ mmol), las capas se separan y la capa de agua se extrae con DCM. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/ éter de petróleo, 3/1 a 1/0, v/v) para dar el compuesto 12 (Ra=4Cl, Rb=H, 2.3 g, 82%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.4 (s, 9 H); 2.75 (bs, 2 H); 3.75 (bs, 2 H); 4.35 (bs, 2 H); 5.05 (s, 2 H); 6.4 (s, 1H), 6.94 (d, 1 H); 7.30 - 7.55 (m, 7 H).

2-[4- (4-Cloro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina (13, Ra= 4Cl, Rb=H). El compuesto 12 (Ra=4Cl, Rb=H, 2.3 g, 5.2 mmol) se disuelve en DCM (50 ml) y se agrega ácido trifluoroacético (4 ml, 10 eq). La solución se somete a reflujo durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC (100% DCM, Rf 0.05) muestra reacción completa. La mezcla se neutraliza con 5% de NaHCO₃ acuoso. La mezcla se extrae con DCM (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo para dar 13 crudo (Ra=4Cl, Rb=H, 1.79 g) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (Método A): Tr 1.49, [M+H]⁺ 340.

Éster de t- butilo de ácido 3-{2- [4-(4-Cloro-benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- il} -2- metil- propiónico (9b, Ra=4Cl, Rb=H). A una solución del compuesto 13a (0.25 g, 0.74 mmol) en DMF (5 ml) en una botella de pirex de 25 ml se agregan 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (0.33 ml, 2.21 mmol) y metacrilato de t- butilo (0.24 ml, 1.47 mmol). La mezcla se calienta a 140° C durante 16 hrs. La solución se enfría y se agrega 5% de NaHCO₃ (10 ml) y se extrae con éter de dietilo/ EtOAc, 1/1, v/v. La capa orgánica se lava con agua (4x20 ml), se seca sobre MgSO₄, se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 9/1 a 4/1, v/v, Rf 0.65) para dar 9b puro (Ra=4Cl, Rb=H, 0.1 g, 28%) como un aceite incoloro. LC-MS (Método A): Tr 1.88, [M+H]⁺ 482.

Ácido 3-{2-[4- (4-Cloro -benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- il} -2- metil- propiónico (77). El compuesto 9b (Ra=4Cl, Rb=H, 0.12 g, 0.25 mmol) se disuelve en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4N, 2.8ml) y la mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y se agrega éter de diisopropilo (30 ml) para precipitar el producto como la sal de ácido clorhídrico. El material sólido se filtra y se

seca in vacuo para dar el compuesto 77 (0.09 g, 74%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.29 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H), 3.05 - 3.17 (m, 3 H), 3.23 (dd, $J=5.4$, 13.3 Hz, 1 H), 3.51 - 3.68 (m, 3 H), 4.24 (br. s., 2 H), 5.16 (s, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.08 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H), 7.42 - 7.53 (m, 4 H), 7.61 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H), 10.4 - 13.1 (bs, 2H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 16.42 (q, 1 C), 20.36 (t, 1 C), 35.17 (d, 1 C), 48.74 (t, 1 C), 49.57 (t, 1 C), 56.96 (t, 1 C), 68.60 (t, 1 C), 102.92 (d, 1 C), 113.06 (s, 1 C), 115.41 (d, 1 C), 123.20 (s, 1 C), 124.87 (d, 1 C), 128.41 (d, 1 C), 129.42 (d, 1 C), 132.46 (s, 1 C), 136.01 (s, 1 C), 145.10 (s, 1 C), 152.99 (s, 1 C), 157.85 (s, 1 C), 174.95 (s, 1 C). LC-MS (Método A): Tr 1.56, $[\text{M}+\text{H}]$ 426.

10 Éster de t- butilo de ácido 2-[4- (Benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- carboxílico 12 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$). El compuesto 11 ($\text{Rb}=\text{H}$, 0.84 g, 2.66 mmol) se disuelve en DCM/ agua, 2/1, v/v (30 ml) y a esta solución se agrega hidróxido de sodio (2N, 4.2 ml). A esta mezcla se agrega bromuro de tetrabutil-amonio (0.09 g, 0.27 mmol, 0.1 eq) y bromuro de bencilo (0.35 ml, 2.93 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agita durante 16
15 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC (DCM/ MeOH, 98/2, v/v, R_f 0.8) muestra reacción completa. La mezcla se diluye con DCM (100 ml), las capas se separan y la capa de agua se extrae con DCM. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/ éter de petróleo, 3/1 a 1/0, v/v) para dar el compuesto
20 12 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 1.03 g, 95%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.4 (s, 9 H); 2.75 (bs, 2 H); 3.75 (bs, 2 H); 4.35 (bs, 2 H); 5.05 (s, 2 H); 6.35 (s, 1 H); 6.98 (d, 2 H); 7.30 - 7.55 (m, 7 H).

2-[4- Benciloxi -fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina (13, $\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$). El compuesto 12 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 1.03 g, 2.54 mmol) se disuelve en DCM (20 ml) y se agrega
25 ácido trifluoroacético (1.5 ml). La solución se somete a reflujo durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC (100% DCM, R_f 0.05) muestra reacción completa. La mezcla se neutraliza con 5% de NaHCO_3 acuoso (40 ml) y se extrae con DCM (3x50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentra in vacuo para dar el compuesto 13 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 0.67g, 86%) que se utiliza en la
30 siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (Método A): Tr 1.50, $[\text{M}+\text{H}]$ 306.

Éster de t- butilo de ácido 3-{2-[4-Benciloxi -fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- il}- butírico (9c, $\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$). El compuesto 13 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 0.16 g, 0.52 mmol) se suspende en 1,2-dicloroetano (3.2 ml). A esta suspensión se agrega t-butilacetoacetato (0.09 ml, 0.52 mmol) y borohidruro triacetoxi de sodio (0.16 g, 0.73 mmol). La mezcla se

agita a temperatura ambiente durante 16 hrs, después de ese tiempo se agregan otra porción de t-butilacetoacetato (1 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.4 eq) junto con una gota de ácido acético. Después de agitación durante otras 60 hrs, se agregan de nuevo una porción de t-butilacetoacetato (1 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.4 eq) y se continúa la agitación durante 36 hrs. La solución se diluye con 5% de NaHCO₃ (10 ml) y la mezcla se extrae con DCM (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 9/1 a 4/1, v/v) para proporcionar el compuesto puro 9c (Ra=Rb=H, 0.06 g, 25%) como un sólido blanco. LC-MS (Método A): Tr 1.68, [M+H] 448.

Ácido 3-{2-[4-Benciloxi -fenil] -6,7- dihidro- 4H-furo[3,2-c] piridina -5- il}- butírico (76). El compuesto 9c (Ra=Rb=H, 0.08 g, 0.18 mmol) se disuelve en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 ml, 2N) y la mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan y el residuo se co- evapora con ciclohexano. Se agrega éter de diisopropilo (30 ml) para precipitar el producto como la sal de ácido clorhídrico, el material sólido se filtra y se seca in vacuo para dar el compuesto 76 (0.06 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.58 - 2.75 (m, 1 H), 2.90 - 3.18 (m, 3 H), 3.39 - 3.54 (m, 1 H), 3.61 - 3.78 (m, 1 H), 3.80 - 3.93 (m, 1 H), 4.13 - 4.32 (m, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.40 (s, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 10.15 - 10.80 (m, 1 H), 12.54 - 13.10 (m, 1 H);). LC-MS (Método A): Tr 1.46, [M+H] 392.

Éster de t- butilo de ácido 4-[2-(4- Bromo -fenil) -6,7 -dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- il] - butírico (7d). El compuesto 6 (Rb=H, 4.55 g, 16.3 mmol) se suspende en acetonitrilo (55 ml). A esta suspensión se agregan carbonato de potasio (4.52 g, 32.7 mmol), 4-bromobutanoato de t- butilo (4.38 g, 19.6 mmol, 1.2 eq) y yoduro de potasio (3.2 g, 19.6 mmol, 1.2 eq). La mezcla se calienta a reflujo durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC (éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1, v/v, R_f 0.1) revela la reacción completa. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se disuelve en EtOAc y se lava con 5% de NaHCO₃ (2x60 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1, v/v) para producir 7d (Rb=H, 4.94 g, 71%) como un sólido amarillo. LC-MS (Método A): Tr 1.37, [M+H] 420.

Éster de t- butilo de ácido 4-[2-(4-Hidroxi -fenil) -6,7 -dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- il] - butírico (8d). El compuesto 7d (Rb=H, 4.91 g, 11.68 mmol) se disuelve en tolueno

- (100 ml) y a la solución se agrega hidróxido de potasio (2 ml, 11.7N) y la solución se desgasifica. A la solución se agrega 2-di-t-butilfosfino -2',4',6'- triisopropilbifenilo (0.27g, 0.64 mmol, 0.06 eq) y tris-(dibencilidenoacetone)- dipaladio (0) (0.29 g, 0.32 mmol, 0.03 eq). La mezcla se agita a 60° C durante 1.25 hrs. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y se lava con 5% de solución de NaHCO₃ (100 ml). Las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1 a 1/0, v/v, R_f 0.1) para dar el compuesto puro 8d (R_b=H, 4.0 g) como un sólido amarillo. LC-MS (Método A): Tr 1.21, [M+H] 358.
- 10 Éster de t- butilo de ácido 4-{2-[4- (2-Fluoro-benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H-furo[3,2-c] piridina -5- il}- butírico (9d). El compuesto 8d (R_b=H, 0.43 g, 1.2 mmol) se disuelve en DCM/ agua, 2/1, v/v (5 ml) y a esta solución se agrega hidróxido de sodio (1.8ml, 2N, 3 eq). A esta mezcla se agrega bromuro de tetrabutilamonio (0.1 eq) y bromuro de 2F-bencilo (1.32 mmol, 250 mg). La mezcla se agita durante 16 hrs a
- 15 temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC (éter de dietilo, R_f 0.5) muestra reacción completa. La mezcla se diluye con DCM (15 ml), las capas se separan y la capa de agua se extrae con DCM. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1 a 1/0, v/v para dar el compuesto 9d
- 20 (R_a=2F, R_b=H) en un rendimiento de 80%. LC-MS (Método A): Tr 1.49, [M+H] 466.
- Ácido 4-{2-[4- (2-Fluoro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- il}- butírico (35). El compuesto 9d (R_a=2F, R_b=H, 0.3 g, 0.64 mmol) se disuelve en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4N, 2.8ml) y la mezcla se agita durante 16 hrs a
- 25 temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan y se agrega éter de diisopropilo (30 ml) para precipitar el producto como la sal de ácido clorhídrico. El material sólido se filtra y se seca in vacuo para dar el compuesto 35 (0.32 g, 95%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δPPM: 1.69 - 1.83 (m, 2 H), 2.18 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.81-2.91 (m, 2 H), 3.02 - 3.13 (m, 2 H), 3.23 - 3.36 (bs, 1 H), 3.50 - 3.68 (bs, 1 H), 3.89 - 4.05 (m, 1 H), 4.15 - 4.29 (m, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 6.91 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.02 - 7.12 (m, 2
- 30 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.38 (dt, J=7.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 9.80 (br.s., 1 H), 11.37 - 13.06 (bs, 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.37, [M+H] 410.
- Ácido 4-{2-[4- (2-Fluoro-benciloxi) -2- fluoro -fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] -piridina -5- il}- butírico (73). El compuesto 73 se prepara en una forma similar como se describe para 35 partiendo de 2-bromo -1- (4- Bromo -2- fluoro -fenil) -etanona. El

compuesto 73: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ PPM: 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 2.38 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.02 - 3.13 (m, 2 H), 3.17 - 3.28 (m, 2 H), 3.44 - 3.92 (bs, 2 H), 3.98 - 4.54 (bs, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 6.70 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J=8.9, 1.9$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J=13.4, 1.9$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 2 H) 7.41 - 7.50 (m, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 1 H) 7.69 (t, $J=9.0$ Hz, 1 H), 10.06 - 10.93 (bs, 1 H), 12.07 - 12.85 (bs, 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.35, $[M+H]$ 428.

2-(4- Bromo- fenil)-oxazolo [4,5-c] piridina (17, Rb=H). A una suspensión enfriada (0°) de 4-hidroxi- 3-amino-piridina comercialmente disponible 14 (4 g, 36 mmol) en DCM (200 ml) se agregan trietil amina (6.3 ml, 1.25 eq) y una solución de cloruro de 4-bromo-benzoilo (15, Rb=H, 8 g, 36 mmol, 1 eq, 0.3M en DCM). Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 16 hrs. La mezcla se filtra, se lava con DCM y éter para proporcionar 16 crudo (Rb=H) como un material sólido que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disuelve hexacloroetano (10.2 g, 43 mmol, 2.5 eq) en DCM (150 ml) y trifenil fosfina (13.56 g, 51.69 mmol, 3 eq) y trietil amina (19.2 ml, 137.8 mmol, 8 eq) se agrega. La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y crude compuesto 16 (Rb=H) se agrega lentamente en 5 porciones iguales. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 64 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC (DCM/MeOH, 97/3, v/v, R_f 0.3) revela la reacción completa. La solución se concentra y el residuo se suspende en DCM. La mezcla se filtra y el residuo se lava con DCM y éter de dietilo para dar crude 17 (Rb=H) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-(4- Bromo -fenil) -5- metil-4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo[4,5-c] piridina (19, Rb=H). A una solución del compuesto 17 (Rb=H, 11.4 mmol) en DMF (95 ml) se agrega yodometano (2.84 ml, 45.58 mmol, 4 eg) y la mezcla se agita durante 16 hrs. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se agita en EtOAc para dar crude 18 (Rb=H, 3.3 g, 69%) como un sólido blanco. El compuesto 18 (Rb=H, 2.3 g, 5.5 mmol) se disuelve en metanol (55 ml) y la solución se enfría a 0°C . Borohidruro de sodio (0.42 g, 11 mmol, 2 eg) se agrega y la mezcla se agita a 0°C durante 2 hrs, después de ese tiempo se deja que alcance temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 16 hrs. Se agrega agua (4 ml) y la mezcla se agita durante 5 minutos. La mezcla se co- evapora con acetonitrilo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DMA 0.5) para producir el compuesto 19 (Rb=H) en un rendimiento de 61%.

2-(4- Bromo -fenil) -4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo[4,5-c] piridina (20, Rb=H). A una solución enfriada (0°C) del compuesto 19 (Rb=H, 0.95 g, 3.2 mmol) en 1,2-dicloroetano

(32 ml) se agrega DIPEA (1.1 ml, 6.4 mmol, 2 eq). A 0° C, se agrega 1-cloroetilcloroformato (1,05 ml, 9.72 mmol, 3 eq) y la mezcla se agita durante 10 minutos a 0° C después de ese tiempo la temperatura se eleva a temperatura de reflujo. Después de 2 hrs, la mezcla se concentra in vacuo y el residuo se disuelve en metanol (35 ml). La
 5 solución se agita durante 48 hrs a temperatura ambiente. El precipitado se filtra, el producto sólido se lava con éter de dietilo para dar el compuesto 20 (Rb=H, 0.9 g, 88%). LC-MS (Método A): Tr 1.1, [M+H] 280.

Éster de t- butilo de ácido 3-[2-(4- Bromo -fenil) -6,7 -dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il] - propiónico (21, Rb=H). El compuesto 20 (Rb=H, 8 g, 22.8 mmol) se
 10 suspende en metanol (200 ml) y se agrega DIPEA (8.15 ml, 46.8 mmol, 2.05 eq). A la mezcla se agrega acrilato de t- butilo (3.97 ml, 27.4 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se somete a reflujo durante 120rs. Se verifica la conversión mediante análisis TLC y después de 16 y 64 hrs adicionales se agrega acrilato de t- butilo (3.97 ml, 27.4 mmol, 1.2 eq) para empujar la reacción hasta terminación. Los disolventes se evaporan y el residuo se
 15 redissuelve en EtOAc y se extrae con una solución al 5% de NaHCO₃. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1, v/v) para dar 21a (Rb=H, 8.8 g, 93%). LC-MS (Método A): Tr 1.38, [M+H] 408.

Éster de t- butilo de ácido 3-{2-[4- (Benciloxi) -fenil]} -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- propiónico (23a, Ra=Rb=H). El compuesto 21a (Rb=H, 0.9 g, 2.21 mmol) se
 20 disuelve en tolueno desgasificado (7 ml) y a la solución se agrega carbonato de cesio (1.08 g, 3.3 mmol), alcohol bencilico (0.46 ml, 4.42 mmol, 2 eq), 2-di-t-butilfosfino -3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1- bifenilo (25.5 mg, 0.05 mmol, 0.02 eq) y acetato de paladio (II) (9.92 mg, 0.04 mmol, 0.02 eq). La mezcla se agita a 70° C durante 16 hrs. La
 25 mezcla se enfría a temperatura ambiente, se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 3/1, v/v) para dar 23a puro (Ra=Rb=H, 0.71 g, 74%) como un sólido blanco. LC-MS (Método A): Tr 1.46, [M+H] 435.

Ácido 3-{2-[4- (Benciloxi) -fenil]} -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- propiónico (47). El compuesto 23a (Ra=Rb=H, 0.71 g, 1.63 mmol) se disuelve en una
 30 solución de HCl en 1,4-dioxano (4N, 12 ml, 30 eq) y la mezcla se agita durante 16 hrs a 50° C. Los disolventes se evaporan y se agrega éter de dietilo para precipitar el producto. El material sólido se filtra y se seca in vacuo para dar el compuesto 47 (0.67g, 93%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm, 2.92 (t, J= 7.1 Hz, 2 H), 3.06 -

3.31 (bs, 2 H), 3.57 (t, J= 7.1 Hz, 2 H), 3.50 - 3.61 (bs, 1 H), 3.79 - 4.04 (bs, 1 H), 4.21 - 4.42 (bs, 1 H), 4.42 - 4.60 (bs, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.35 (t, J= 7.5 Hz, 1 H), 7.41 (t, J= 7.5 Hz, 2 H), 7.49 (d, J= 7.5 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 10.31 - 10.84 (bs, 1 H). LC-MS (Método A): Tr 1.32, [M+H] 379.

5 Éster de t- butilo de ácido 4-[2-(4- Bromo -fenil) -6,7 -dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il] - butírico (21d, Rb=H). El compuesto 20 (Rb=H, 2.5 g, 7.92 mmol) se suspende en DMF (40 ml). A esta suspensión se agrega carbonato de potasio (3.8 g, 27.7 mmol, 3.5 eq) y 4-bromobutanoato de t- butilo (5.3 g, 23.7 mmol, 3 eq). La mezcla se calienta a 80° C durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC revela reacción
10 completa. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1, v/v a 100% de éter de dietilo) para producir 21d (Rb=H, 3.15 g, 94%) como un sólido blanco.

 Éster de t- butilo de ácido 4-{2-[4- (2,3 -Difluoro- benciloxi) -fenil]} -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il]- butírico (23d, Ra=2,3-diF, Rb=H). El compuesto 21d (Rb=H, 0.6 g, 1.42 mmol) se disuelve en tolueno desgasificado (5 ml) y a la solución se agrega carbonato de cesio (0.7g, 2.14 mmol), alcohol 2,3 -Difluoro- bencilico (0.32 ml, 2.85 mmol, 2 eq), 2-di-t-butilfosfino -3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil-1,1- bifenilo (16.43 mg, 0.03 mmol, 0.02 eq) y acetato de paladio (II) (6.39 mg, 0.03 mmol, 0.02 eq). La mezcla se agita
20 a 70° C durante 16 hrs. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 2/1, v/v a 100% de éter de dietilo) para dar 23d puro (Ra=2,3-diF, Rb=H, 0.48 g, 70%) como un aceite.

 Ácido 4-{2-[4- (2,3 -Difluoro- benciloxi) -fenil]} -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina
25 -5- il]- butírico (57). El compuesto 23d (Ra=2,3-diF, Rb=H, 0.46 g, 0.95 mmol) se disuelve en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4N, 14 ml, 60 eq) y la mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan y se agrega éter de dietilo para precipitar el producto. El material sólido se filtra y se seca in vacuo para dar el compuesto
30 57 (0.45 g, 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 2.08 (m., 2 H), 2.41 (t, J= 7.0 Hz, 2 H), 3.00 - 3.29 (m, 2 H), 3.31 - 3.40 (m, 2 H), 3.48 - 3.70 (bs, 1 H), 3.70 - 3.96 (bs, 1 H), 4.18 - 4.38 (m, 1 H), 4.38 - 4.61 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 7.16 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 7.94 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 10.37 - 10.88 (bs, 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.16, [M+H] 429.

Ácido 4-{2-[4-Benciloxi -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico (53). El compuesto 53 se prepara en una forma similar como se describe para la síntesis de 57 partiendo de 23d (Ra=Rb=H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 2.01 - 2.17 (m, 2 H), 2.42 (t, J= 6.9 Hz 2 H), 3.00 - 3.30 (m, 2 H), 3.32 - 3.41 (m, 2 H), 3.50 - 3.69 (m, 1 H), 3.78 - 3.96 (m, 1 H), 4.18 - 4.37 (m, 1 H), 4.43 - 4.59 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 7.14 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 7.34 (t, J= 7.9 Hz, 1 H), 7.40 (t, J= 7.9 Hz, 2 H), 7.47 (d, J= 7.9 Hz, 2 H), 7.93 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 10.45 - 10.89 (bs, 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.17, [M+H] 393.

Ácido 4-{2-[4- (4-Trifluorometil-benciloxi) -2- fluoro -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico (85). El compuesto 85 se prepara siguiendo la ruta C partiendo de cloruro de 2-fluoro-4 -bromo-benzoilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δppm: 1.98 - 2.11 (m, 2 H), 2.40 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.10 - 3.24 (m, 2 H), 3.30 - 3.42 (m, 2 H), 3.51 - 3.66 (bs, 1 H), 3.79 - 3.97 (bs, 1 H), 4.25 - 4.39 (m, 1 H), 4.49 - 4.65 (m, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 6.98 - 7.13 (m, 2 H), 7.66 - 7.78 (m, 4 H), 7.93 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 9.91 - 10.46 (bs, 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.77, [M+H] 479.

Ácido 4-{2-[4- (2-Fluoro-benciloxi) -2- metil -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico (89). El compuesto 89 se prepara siguiendo la ruta C partiendo de cloruro de 2-metil -4- bromo -benzoilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δppm: 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 2.41 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 3.05 - 3.26 (m, 2 H), 3.32 - 3.42 (m, 2 H), 3.50 - 3.70 (bs, 1 H), 3.79 - 3.95 (bs, 1 H), 4.22 - 4.39 (m, 1 H), 4.48 - 4.65 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 6.97 - 7.04 (m, 2 H), 7.17 - 7.27 (m, 2 H), 7.37 - 7.46 (m, 1 H), 7.56 (dt, J=7.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 9.97 - 10.46 (bs, 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.61, [M+H] 425.

Ácido 4-{2-[4- (3,4-Dicloro-benciloxi) -2- fluoro -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico (227). El compuesto 227 se prepara siguiendo la ruta C partiendo de cloruro de 2-fluoro-4 -bromo-benzoilo. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆), δppm: 1.74 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 2.26 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 2.55 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 2.73 - 2.78 (m, 2 H), 2.81 (t, J=5.3 Hz, 2 H), 3.43 (br.s, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 7.00 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=13.0, 2.5 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.89 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 11.30 - 12.80 (bs, 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.42, [M+H] 479.

Ácido 4-{2-[4- (2-Fluoro-benciloxi) -3- cloro -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico (283). El compuesto 283 se prepara siguiendo la ruta C partiendo de cloruro de 3-cloro -4- bromo-benzoilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 2.27 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.55 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.73 - 2.79 (m, 2 H),

2.81 (t, J=4.6 Hz, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 5.32 (s, 2 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.58 - 7.65 (m, 1 H), 7.88 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 11.0 - 13.0 (bs, 1 H); LC-MS (Método B): Tr 1.99*, [M+H] 445.

5 Ácido 4-{2-[4- (4-Cloro-benciloxi) -3- fluoro -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico (211). El compuesto 211 se prepara siguiendo la ruta C partiendo de cloruro de 3-fluoro -4- bromo-benzoilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 2.38 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.09 - 3.20 (m, 2 H), 3.23 - 3.32 (m, 2 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 4.20 - 4.32 (m, 1 H), 4.43 - 4.52 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 7.43 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 7.51 (m, 4 H), 7.76 (m, 2 H), 10.65 - 11.02 (bs, 1 H), 12.03 - 12.77 (bs, 1 H); LC-MS (Método B): Tr 2.03*, [M+H] 445.

10 2-(4-Benciloxi -fenil) -oxazolo[4,5-c] piridina (25, Ra=Rb=H). A una suspensión enfriada (0 °) de 4-hidroxi- 3-amino-piridina comercialmente disponible (14, 19.3 g, 175 mmol) en acetonitrilo (1500 ml) se agrega ácido 4-benciloxi- benzoico (24, Ra=Rb=H, 40 g, 175 mmol), trifenilfosfina (142.5 g, 543 mmol, 3.1 eq) y tricloroactonitrilo (54.5 ml, 543 mmol, 3.1 eq). Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 16 hrs a 80° C. La mezcla se concentra in vacuo y los residuos se disuelven en DCM y se lava con NaOH 2N (3x). Las capas de agua combinadas se extraen con DCM y las capas orgánicas se secan (Na₂SO₄) para dar 25 crudo (Ra=Rb=H) como aceite que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 2-(4-Benciloxi -fenil) -5- metil-4,5,6,7-tetrahidro -oxazolo[4,5-c] piridina (26, Ra=Rb=H). A una solución de 25 crudo (Ra=Rb=H, 117 mmol) en DMF (540 ml) se agrega yodometano (29.35 ml, 471 mmol, 4 eg) y la mezcla se agita durante 16 hrs. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se agita en EtOAc para dar la sal cuaternaria de 25 un sólido blanco, que se disuelve en metanol (950 ml) y la solución se enfría a 0° C. Se agrega borohidruro de sodio (10.2 g, 268 mmol, 2.5 eg) y la mezcla se agita a 0° C durante 2 hrs, después de ese tiempo se deja que alcance temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 64 hrs. Se agrega agua (117 ml) y la mezcla se agita durante 5 minutos. La mezcla se concentra in vacuo, los residuos suspenden en NaOH 2N (5 ml/ mmol) y se extrae con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄) y se concentran para dar 26 crudo (Ra=Rb=H) como un sólido amarillo que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 2-(4-Benciloxi -fenil) -4,5,6,7- tetrahidro-oxazolo[4,5-c] piridina (27, Ra=Rb= H). A una solución enfriada (0° C) del compuesto 26 (Ra=Rb=H, 35.2 g, 109.8 mmol) en 1,2-dicloroetano (880 ml) se agrega DIPEA (37.61 ml, 219.7 mmol, 2 eq) y se agrega

cloroformato de 1-Cloroetilo (35,56 ml, 329.6 mmol, 3 eq). La mezcla se agita durante 10 minutos a 0° C después de ese tiempo la temperatura se eleva a temperatura de reflujo. Después de 4 hrs, se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 16 hrs. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se disuelve en metanol (880 ml). La solución se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC revela que se completa la reacción. El retiro del disolvente resulta en el aislamiento de 27 crudo (Ra=Rb=H) en un rendimiento total de 20% con base en 25 (Ra=Rb=H).

Éster de t- butilo de ácido 3-[2-(4-Benciloxi -fenil) -4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo[4,5-c] piridina] -2- metil- propiónico (28b). A una solución del compuesto 27 (Ra=Rb=H, 13.45 g, 43.9 mmol) en DMF (270 ml) se agrega 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (3 eq) y metacrilato de t- butilo (28.54 ml, 175.6 mmol, 4 eq). La mezcla se calienta a 125° C durante 100 hrs. La solución se enfría y se agrega 5% de NaHCO₃ (15 ml/ mmol) y se extrae con éter de dietilo/ EtOAc, 1/1, v/v. La capa orgánica se lava con agua (4x), se seca sobre MgSO₄, se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/2 a 3/1, v/v) para dar 23b (Ra=Rb=H, 14.58 g, 74%) como un aceite.

Ácido 3-[2-(4-Benciloxi -fenil) -6,7 -dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il] -2- metil- propiónico (146). El compuesto 23b (Ra=Rb=H, 0.45 g, 1 mmol) se disuelve en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4N, 14 ml, 60 eq) y la mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan y se agrega éter de dietilo para precipitar el producto. El material sólido se filtra y se seca in vacuo para dar el compuesto 146 (0.43 g, 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δppm: 1.28 (d, J=7.3 Hz, 3 H), 3.07 - 3.20 (m, 3 H), 3.26 (dd, J=13.2, 4.9 Hz, 1 H), 3.60 (dd, J=13.2, 7.9 Hz, 1 H), 3.66 (bs, 2 H), 4.34 (br. s., 2 H), 5.18 (s, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.85 - 7.93 (m, 2 H), 10.17 - 12.85 (bs, 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.48, [M+H] 393.

Ácido 3-{2-[4- (4-Trifluorometil-benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il} -2- metil- propiónico (156). El compuesto 156 se prepara siguiendo la ruta C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm: 1.29 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 3.09 - 3.21 (bs, 3 H), 3.27 (dd, J=13.1, 5.3 Hz, 1 H), 3.57 - 3.72 (dd, J=13.1, 7.3 Hz, 1 H), 3.65 - 3.72 (bs, 2 H), 4.34 (br. s., 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 7.75 - 7.81 (m, 2 H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 10.50 - 12.32 (bs, 1 H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆), δPPM: 16.35 (q, 1 C), 19.25 (t, 1 C), 35.14 (d, 1 C), 49.04 (br. t., 1 C), 49.76 (br. t., 1 C), 57.23 (t,

1 C), 68.66 (t, 1 C), 115.60 (d, 2 C), 119.65 (s, 1 C), 124.21 (s, $^1\text{JCF}=272.5$ Hz, 1 C), 125.34 (d, $^3\text{JCF}=3.6$ Hz, 2 C), 127.63 (d, 2 C), 128.05 (d, 2 C), 128.51 (s, $^2\text{JCF}=31.7$ Hz, 1 C), 128.63 (s, 1 C), 141.51 (s, 1 C), 142.86 (s, 1 C), 160.11 (s, 1 C), 160.76 (s, 1 C), 174.95 (s, 1 C); LC-MS (Método A): Tr 1.82, $[\text{M}+\text{H}]$ 461.

5 Ácido 3-{2-[4- (4-Cloro-benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il} -2- metil- propiónico (157). El compuesto 157 se prepara siguiendo la ruta C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δppm : 1.19 (d, $\text{J}=7.4$ Hz, 3 H), 3.00 - 3.12 (m, 3 H), 3.18 (dd, $\text{J}=13.2, 5.3$ Hz, 1 H), 3.52 (dd, $\text{J}=13.2, 7.1$ Hz, 1 H), 3.56 - 3.66 (bs, 2 H), 4.24 (br. s., 2 H), 5.11 (s, 2 H), 7.08 (d, $\text{J}=9.0$ Hz, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 4 H), 7.81 (d, $\text{J}=9.0$ Hz, 2 H), 10.57 - 11.92 (bs, 1 H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d_6), δPPM : 16.44 (q, 1 C), 19.19 (t, 1 C), 35.09 (d, 1 C), 49.1 (br. t., 1 C), 49.6 (br. t., 1 C), 57.17 (t, 1 C), 68.72 (t, 1 C), 115.59 (d, 2 C), 119.50 (s, 1 C), 127.60 (d, 2 C), 128.45 (d, 2 C), 128.52 (s, 1 C), 129.51 (d, 2 C), 132.58 (s, 1 C), 135.69 (s, 1 C), 142.79 (s, 1 C), 160.22 (s, 1 C), 160.80 (s, 1 C), 174.92 (s, 1 C); LC-MS (Método A): Tr 1.72, $[\text{M}+\text{H}]$ 427.

15 Ácido 3-{2-[4-(2,3-Difluoro-benciloxi)-fenil]-6,7-dihidro-H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-butírico (175). El compuesto 175 se prepara siguiendo la ruta C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δppm : 1.27 (d, $\text{J}=6.6$ Hz, 3 H), 2.5 - 2.6 (m, 1 H), 2.8 - 3.1 (m, 3 H), 3.1 - 3.5 (bs, 2 H), 3.6 - 3.7 (bs, 1 H), 3.9 - 4.1 (bs, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 7.0 - 7.2 (m, 2 H), 7.2 - 7.3 (m, 1 H), 7.4 - 7.5 (m, 2 H), 7.9 - 8.0 (m, 2 H), 12.16 (br. s., 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.3, $[\text{M}+\text{H}]$ 429.

25 Ácido 3-{2-[4- (4-Trifluorometil-benciloxi) -2- fluoro -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il} -2- metil- propiónico (271). El compuesto 271 se prepara siguiendo la ruta C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δppm : 1.29 (d, $\text{J}=7.2$ Hz, 3 H), 3.06 - 3.36 (m, 4 H), 3.51 - 3.68 (m, 2 H), 3.70 - 3.90 (bs, 1 H), 4.18 - 4.58 (bs, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.03 (dd, $\text{J}=8.7, 2.2$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $\text{J}=12.9, 2.2$ Hz, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 2 H), 7.73 - 7.77 (m, 2 H), 7.92 (t, $\text{J}=8.7$ Hz, 1 H), 11.01 (br. s., 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.56, $[\text{M}+\text{H}]$ 479.

30 Éster de t- butilo de ácido 2-(4- Bromo -fenil) -6,7 -dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- carboxílico (28, Rb=H). A una suspensión del compuesto 20 (Rb=H, 14.3 g, 48.2 mmol) en DCM (300 ml) se agregan DIPEA (1 eq) y dicarbonato de t- butilo (11.59 g, 53 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC revela reacción completa. La mezcla se concentra in vacuo para dar el compuesto puro crudo 28 (Rb=H) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Éster de t- butilo de ácido 2-(4-Hidroxi -fenil) -6,7 -dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- carboxílico (29, Rb=H). El compuesto 28 (Rb=H, 9 g, 20.4 mmol) se disuelve en 1,4-dioxano (90 ml) y a la solución se agrega hidróxido de potasio (4.58 g, 81 mmol, en 90 ml de agua) y la solución se desgasifica. A la solución se agrega 2-di-t-butilfosfino -2',4',6'-
 5 triisopropilbifenilo (346mg, 0.82 mmol, 0.04 eq) y tris-(dibencilidenoacetone)- dipaladio (0) (373.5 mg, 0.41 mmol, 0.02 eq). La mezcla se agita a 80° C durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis LC-MS muestra que se completa la conversión. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se acidifica a pH 6 con HCl 0.1N y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran
 10 in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 97/3, v/v) para dar el compuesto puro 29 (Rb=H, 6 g, 83%).

Éster de t- butilo de ácido 2-[4- (4-Trifluorometil-benciloxi) -fenil] -6,7 -dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- carboxílico (30, Ra=4CF₃, Rb=H). El compuesto 29 (Rb=H, 6 g, 17 mmol) se disuelve en DCM/ agua, 2/1, v/v (78 ml/ mmol) y a esta solución se agrega
 15 hidróxido de sodio (27 ml, 2N, 3 eq). A esta mezcla se agrega bromuro de tetrabutilamonio (549 mg, 0.1 eq) y bromuro de 4-trifluorometil -bencilo (4.48 g, 18.75 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis LC-MS muestra reacción completa. La mezcla se diluye con DCM (200 ml), las capas se separan y la capa de agua se extrae con DCM. Las capas orgánicas se
 20 secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/ éter de petróleo, 1/3) para dar el compuesto puro 30 (Rb=H, 9.0 g, 96%) como una espuma incolora.

2-[4- (4-Trifluorometil- benciloxi) -fenil] -6,7 -dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina(30, Ra=4CF₃, Rb=H). El compuesto 30 (9.6 g, 18.5 mmol) se disuelve en DCM (150 ml) y se
 25 agrega ácido trifluoroacético (8.5 ml, 111 mmol, 6 eq). La solución se somete a reflujo durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC muestra reacción completa. La mezcla se neutraliza con 5% de NaHCO₃ acuoso. La mezcla se extrae con DCM (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran in vacuo para dar el compuesto 27 (Ra=4CF₃, Rb=H) que se utiliza en la
 30 siguiente etapa sin purificación adicional.

Ácido 3-{2-[4- (4-Trifluorometoxibenciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}-ciclobutano carboxílico (306).El compuesto 27 (Ra=4CF₃, Rb=H 0.71 g, 1.8 mmol) se suspende en 1,2-dicloroetano (40 ml). A esta suspensión se agrega ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (0.27g, 2.34 mmol, 1.3 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio

(0.61 g, 2.88 mmol, 1.6 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC revela reacción completa. La solución se diluye con 5% de NaHCO₃ (15 ml/ mmol) y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se concentran in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar una mezcla de estereoisómeros cis y trans en una relación de 2 a 1. Una segunda purificación con cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9/1, v/v) resulta en el aislamiento de dos fracciones de estereoisómeros enriquecidas. El compuesto 307-cis (Rf, 0.2, 0.46 g, 51%, cis/trans = 95/5) y 306-trans (Rf 0.25, 0.21 g, 25%, cis/trans = 5/95). 307-cis: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 1.92 - 2.05 (m, 2 H); 2.26 - 2.37 (m, 2 H); 2.68 (t, J=4.5 Hz, 2 H); 2.70 - 2.79 (m, 3 H); 2.89 - 3.00 (m, 1 H); 3.30 - 3.41 (bs, 2 H); 5.21 (s, 2 H) 7.14 (d, J=8.8 Hz, 2 H); 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H); 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H); 7.87 (d, J=8.8 Hz, 2 H); 12.15 (br. s., 1 H); 306-trans: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 2.10 - 2.21 (m, 2 H); 2.22 - 2.34 (m, 2 H); 2.67 (t, J=4.8 Hz, 2 H); 2.71 - 2.78 (m., 2 H); 2.84 - 2.95 (m, J=9.6 Hz, 1 H); 3.17 (quin, J=7.4 Hz, 1 H); 3.31 - 3.40 (bs, 2 H); 5.21 (s, 2 H); 7.14 (d, J=8.8 Hz, 2 H); 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2 H); 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2 H); 7.87 (d, J=8.8 Hz, 2 H); 12.20 (br. s., 1 H). LC-MS Tr 1.41, [M+H] = 489.

Ácido 3-{2-[4- (3,4-Difluorobenciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- ciclobutano carboxílico (277). Los compuestos 278-cis y 277-trans se preparan como se describe para 306. 278-cis: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 1.93 - 2.04 (m, 2 H) 2.26 - 2.36 (m, 2 H) 2.68 (t, J=4.8 Hz, 2 H) 2.70 - 2.80 (m, 3 H) 2.88 - 3.00 (m, 1 H) 3.33 - 3.40 (bs, 2 H) 5.16 (s, 2 H) 7.14 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 1 H) 7.47 (dt, J=10.7, 8.4 Hz, 1 H) 7.56 (ddd, J=11.5, 8.0, 2.0 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 12.15 (br. s., 1 H); LC-MS (método A): Tr 1.33, [M+H] = 441; 277-trans: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 2.09 - 2.20 (m, 2 H) 2.23 - 2.31 (m, 2 H) 2.67 (t, J=4.5 Hz, 2 H) 2.70 - 2.77 (m, 2 H) 2.84 - 2.93 (m, 1 H) 3.12 - 3.22 (m, 1 H) 3.32 - 3.39 (bs, 2 H) 5.16 (s, 2 H) 7.14 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.47 (dt, J=10.8, 8.4 Hz, 1 H) 7.56 (ddd, J=11.4, 8.0, 1.9 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 12.20 (br. s., 1 H);); LC-MS (método A): Tr 1.31, [M+H] = 441.

30 3-Bromo-N-benciloxycarbonil -4- piperidona (502). A una solución enfriada (0° C) de N-benciloxycarbonil-4 -piperidona (501, 27.3 g 117 mmol) en DCM (3 ml/ mmol) se agrega DIPEA (25.5 ml, 146.2 mmol, 1.25 eg) y sulfonato de trimetilsilil trifluorometano (25.4 ml, 141 mmol, 1.2 eg). La mezcla se agita durante 30 minutos a 0° C. Luego, se agrega N-bromosuccinimida (21.2 g, 119.3 mmol, 1.02 eg) y se continúa la agitación

durante 16 hrs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con 5% de NaHCO_3 y la capa orgánica se seca (MgSO_4) y posteriormente se concentra bajo presión reducida. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1 a 1/0, v/v, R_f 0.1) dando 502 en un rendimiento de 90% como un aceite amarillo.

Éster de t- butilo de ácido 2-(4-Metoxi -fenil) -6,7 -dihidro -4H- tiazolo [5,4-c]piridina -5- carboxílico (504). El compuesto 502 (2.0 g, 6.5 mmol) se disuelve en etanol (20 ml). A la solución se agrega 4-metoxitiobenzamida (503, 1.09 g, 6.5 mmol, 1 eq) y la mezcla amarilla se somete a reflujo durante 17 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC muestra conversión completa de 502. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con 5% de Na_2SO_4 y la capa orgánica se seca (MgSO_4) y posteriormente se concentra bajo presión reducida. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (éter de dietilo, R_f 0.3) dando el compuesto 504 en un rendimiento de 49% como un aceite incoloro. Los compuestos que tienen un sustituto Rb se pueden preparar al seleccionar una (Rb)- 4-metoxitiobenzamida (503) apropiadamente sustituida.

4-(4,5,6,7-Tetrahidro-tiazolo [5,4-c]piridina-2 -il)-fenol 505. El compuesto 504 (18.0 g, 47.3 mmol) se disuelve en etanol (300 ml). A la solución enfriada (-78°C) se agrega tribromuro de boro (5 eg, 236 mmol) en forma de gotas. Después de una hora de enfriamiento se elimina y la mezcla se agita 16 hrs a temperatura ambiente. La reacción se apaga con MeOH, la mezcla se concentra in vacuo para dar el compuesto 505 como un aceite que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 508. Los compuestos 508 se preparan partiendo de los compuestos 505 en una forma similar como se describe para la síntesis de los compuestos 7 y 21 (véase esquemas 1-4). Como un ejemplo típico se describe la síntesis del compuesto 508 ($R_a=\text{F}$, $R_b=\text{H}$, $R_c=\text{C}_2$).

Éster de t- butilo de ácido 3-[2-(4-(Hidroxi -fenil) -6,7 -dihidro -4H- tiazolo [5,4-c]piridina -5- il] - propiónico (506, $R_b=\text{H}$, $R_c=\text{C}_2$). A una suspensión de 505 ($R_b=\text{H}$, 5.8 g, 25.1 mmol) en MeOH (100 ml) y DIPEA (5.1 ml, 30.1 mmol, 1.2 eq) se agrega acrilato de t- butilo (4.4 ml, 30.1 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se somete a reflujo durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC (éter de dietilo, R_f 0.2) muestra conversión completa de 505. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con 5% de NaHCO_3 y la capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y posteriormente se concentra bajo presión reducida. El aceite resultante se purifica mediante

cromatografía de gel de sílice (éter de dietilo) dando el compuesto 506 (Rb=H, Rc=C2) en un rendimiento de 79% como un sólido blanco material.

Éster de t- butilo de ácido 3-[2-(4-(2- Fluoro-benciloxi) -fenil) -6,7 -dihidro -4H-tiazolo [5,4-c]piridina -5- il]- propiónico (507, Ra= 2F, Rb=H, Rc=C2). A una suspensión de 506 (Rb=H, Rc=C2, 0.5 g, 1.4 mmol) en DMA (4 ml) se agrega trifenil fosfina (0.45 g, 1.7 mmol, 1.25 eg), azodicarboxilato de diisopropilo (0.33 ml, 1.7 mmol, 1.25 eq) y alcohol 2-fluoro bencílico (0.17 ml, 1.56 mmol, 1.15 eg) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción es éter de dietilo (150 ml) y se lava con 3x50 ml de agua. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄) y posteriormente se concentran bajo presión reducida. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 2/1, v/v) dando el compuesto 507 (Ra=2F, Rb=H, Rc=C2) en un rendimiento de 67% como un sólido blanco material.

Ácido 3-[2-(4-(2-Fluoro-benciloxi) -fenil) -6,7 -dihidro -4H- tiazolo [5,4-c]piridina -5-il] -propiónico (38, Ra= 2F, Rb=H, Rc=C2). El compuesto 507, Ra=2F, Rb=H, Rc=C2, 0.43 g, 0.9 mmol) se disuelve en HCl 4N en dioxano (10 ml). La mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente. La mezcla se concentra in vacuo y el sólido resultante se lava con éter de diisopropilo para dar 38 como un sólido blanco (Ra= 2F, Rb=H, Rc=C2, 0.42 g, 97%). El compuesto 38: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δppm 2.88-3.03 (m, 2H), 3.06 - 3.14 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.48 (señal amplia, 3 H), 3.73 - 3.87 (m, 1 H), 4.44 (bd, J=15.9, 6.0 Hz, 1 H), 4.72 (b, J=15.9 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.23 - 7.32 (m, 2 H), 7.41 - 7.49 (m, 1 H), 7.59 (dt, J=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 11.63 (br. s., 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.3, [M+H] 473.

4-Bromo-N-(4-cloro-piridin -3- il)-benzamida (510). Una mezcla de 4-amino -3-cloropiridina (509, 5.9 g, 46.2 mmol), cloruro de 4-bromobenzoilo (15, 11.15 g, 50.8 mmol) y carbonato de potasio (22.4 g, 161.7 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se somete a reflujo durante 24 hrs. La mezcla de reacción se concentra in vacuo, se redisuelve en DCM y la solución se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se concentra y el aceite resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 99/1, v/v, Rf 0.2) para dar 510 puro (10.4 g, 72%) como un aceite. Cuando se utiliza un compuesto sustituto 15, se introduce el Rb en el compuesto 510.

2-(4- Bromo -fenil) -tiazolo-[4,5c] -piridina (511). El compuesto 510 (10.4 g, 33.4 mmol) se suspende en tolueno (400 ml) y se agrega reactivo de Lawesson (9.4 g, 23.4 mmol, 0.7 eq) y la mezcla se somete a reflujo durante 24 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC (DCM/MeOH, 97/3, v/v, Rf 0.7) revela que se completa la reacción. La

mezcla se concentra in vacuo y al aceite se agrega NaHCO_3 (5% de solución, 200 ml) y la suspensión se extrae con DCM (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se concentran y el aceite se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 99/1 a 97/3, v/v) para dar 511 puro (8.7g, 89%) como un aceite.

5 2-(4-Benciloxi -fenil) -4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-[4,5c] -piridina (518). Los compuestos 518 se obtienen partiendo de 511 en una forma similar como se describe para la síntesis de los compuestos 27 en los Esquemas 4 y 7. Los residuos apropiados R_c se pueden ligar a 518 en una forma similar como se describe para los compuestos 27.

10 Ácido 4-{2-[4- (3,5 -Difluoro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- tiazolo-[4,5c] -piridin
-5- il}- butírico (446, R_a=3,5-F, R_b=H, R_c=C₃). El compuesto 519 (R_a=3,5-F, R_b=H, R_c=C₃, 0.79 g, 1.58 mmol) se disuelve en HCl 4N en dioxano (25 ml) se agita durante 18 hrs a 50° C y durante 70 hrs a temperatura ambiente. La mezcla se concentra in vacuo y el aceite resultante se agita en éter de dietilo para producir 446 como un sólido blanco (0.72 g, 94%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm: 2.03 - 2.15 (m, 2 H), 2.40 (t, J=7.3
15 Hz, 2 H), 3.12 - 3.22 (m, 1 H), 3.32 (señal amplia, 3 H), 3.40 - 3.51 (m, 1 H), 3.75 - 3.90 (m, 1 H), 4.36 (dd, J=15.2, 6.8 Hz, 1 H), 4.59 (d, J=15.2 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 7.05 (tt, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.09 - 7.18 (m, 4 H), 7.84 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 11.17 (br. s., 1 H); Tr 1.33, [M+H] 502.

20 Ácido 2-{2-[4- (3,5 -Difluoro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina
-5- il}- acético (463). 2-[4- (3,5 -Difluoro- benciloxi)- fenil] -4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo[4,5-c]
piridina (27, R_a=3,5-diF, R_b= H) se sintetiza siguiendo la ruta C como se describió anteriormente. El compuesto 27 (R_a=3,5-diF, R_b= H, 0.4 g, 1.17 mmol) se disuelve en acetonitrilo (20 ml). A la solución se agrega DIPEA (0.51 ml, 2.9 mmol, 2.5 eq) y bromoacetato de t- butilo (0.19 ml, 1.29 mmol, 1.1 eq). La mezcla se somete a reflujo
25 durante 6 hrs, después de ese tiempo el análisis LCMS muestra que se completa la reacción. La mezcla se concentra in vacuo, se agrega agua y la suspensión se extrae con DCM (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se concentran y el aceite se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/éter de petróleo, 3/1, v/v). El aceite resultante se suspende en HCl 4N en dioxano (20 ml).
30 La mezcla se agita a 45° C durante 5 hrs y a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla se concentra in vacuo para dar un sólido blanco. El material sólido se lava 3 veces con éter de dietilo para dar 463 (0.39 g, 91%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm: 3.10 - 3.20 (m., 2 H), 3.70 - 3.80 (m., 2 H), 4.31 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H),

5.22 (s, 2 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 4 H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 9.53 - 12.44 (br.s., 1 H); Tr 1.51; [M+H] 401.

Ácido 2-{2-[4- (3,5 -Difluoro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- propiónico (464). El compuesto 27 (Ra=3,5diF, Rb= H, 0.4 g, 1.17 mmol) se disuelve en acetonitrilo (20 ml). A la solución se agrega DIPEA (0.51 ml, 2.9 mmol, 2.5 eq) y éster de t-butilo 2-bromo- propiónico (0.27g, 1.29 mmol, 1.1 eq). La mezcla se somete a reflujo durante 24 hrs, después de ese tiempo el análisis LCMS muestra que se completa la reacción. La mezcla se concentra in vacuo, se agrega agua y la suspensión se extrae con DCM (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran y el aceite se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de dietilo/ éter de petróleo, 3/2, v/v, Rf 0.3). El aceite resultante se suspende en HCl 4N en dioxano (20 ml). La mezcla se agita a 45° C durante 5 hrs y a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla se concentra in vacuo para dar un sólido blanco. El material sólido se lava 3 veces con éter de dietilo para dar 464 (0.41 g, 89%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm, 1.66 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 3.17 (br. s., 2 H), 3.74 (br. s., 2 H), 4.33 - 4.52 (m, 4 H), 5.22 (s, 2 H), 7.02 - 7.11 (m, 1 H), 7.13 - 7.25 (m, 4 H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 2 H); Tr 1.53, [M+H] 415.

Ácido 3-{2-[4- (3,5 -Difluoro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- oxazolo[4,5-c] -piridin -5- il}-ciclopentano carboxílico (465, 1/1 mezcla cis-trans). El compuesto 27 (Ra=3,5diF, Rb= H, 0.1 g, 0.29 mmol) se disuelve en 1,2-dicloroetano (5 ml). A la solución se agrega ácido 3-oxo- ciclopentano- carboxílico (0.05 g, 0.41 mmol, 1.4 eq), borohidruro triacetoxi de sodio (0.11 g, 0.53 mmol, 1.8 eq) y AcOH (0.03 ml, 0.58 mmol, 2 eq). La mezcla se agita durante 16 hrs, después de ese tiempo el análisis LCMS muestra que se completa la reacción. A la mezcla se agrega una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentran in vacuo y el aceite se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9/1, v/v) para dar el compuesto 465 como una mezcla cis/ trans en una relación de 1/1.

Rt 1.27, [M+H] 455.

Ácido 4-{2-[4- (2,3-Difluoro -benciloxi) -2- metil -fenil] -6,7- dihidro -4H- oxazolo-[4,5c] -piridin -5- il}- pentanoico (393). El compuesto 22 (Rb=2Me, Rc=H) se prepara al agitar 29 (Rb=2Me) en una mezcla de TFA y DCM durante 16 hrs. Los disolventes se evaporan para dar 22 crudo (Rb=2Me, Rc=H) como un aceite que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se utiliza una columna SCX-2 para hacer la base libre del compuesto 22 (Rb=2Me, Rc=H, 1 g, 4.3 mmol), que se disuelve en MeOH. A esta solución

- se agrega levulinato de etilo (2.46 ml, 17.4 mmol, 4 eq), AcOH (0.5 ml, 8.7 mmol, 2 eq) e hidróxido de paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se agita a una presión de 4 atm de hidrógeno. Después de 16 hrs, el ELSD muestra que la reacción aún no está completa. Se agrega otra porción de levulinato de etilo (2.46 ml, 17.4 mmol, 4 eq) e
- 5 hidróxido de paladio sobre carbono y la hidrogenación a 4 atm se continúa durante 72 hrs. La mezcla se desgasifica, se filtra sobre Hyflo y el residuo se lava con MeOH. El filtrado se concentra in vacuo y el aceite resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar 522 (Rb=2Me, Rc=xCH₂(CH₃)CH₂CH₂C(=O)OEt) en un rendimiento de 41%. La bencilación posterior de 522 con bromuro de 2,3-di-fluoro -bencilo
- 10 se realiza en una forma similar como se describe para los compuestos de los Esquemas 1-5 dando el compuesto 523. Finalmente, el último se disuelve en una solución de hidróxido de sodio en etanol (18ml, 0.3M) y la solución se agita a 50° C durante 16 hrs. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se agita en éter de dietilo para dar 393 como un sólido blanco (Ra=2,3-diF, Rb=2Me, Rc=CH₂(CH₃)CH₂CH₂C(=O)OH). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 1.40 (d, J=5.9 Hz, 3 H), 1.74 - 1.93 (m, 1 H), 2.15 - 2.30 (m, 1 H), 2.31 -
- 15 2.50 (m, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 3.04 - 3.15 (m, 1 H), 3.22 - 3.35 (m, 1 H), 3.45 - 3.69 (m, 2 H), 3.72 - 3.85 (m, 1 H), 4.22-4.46 (m, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 6.98-7.07 (m, 2 H), 7.20-7.29 (m, 1 H), 7.34-7.45 (m, 2 H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.49 - 10.69 (banda br., 1 H), 11.47 - 13.29 (banda br., 1 H). Tr 1.37, [M+H] 457.
- 20 Ácido 4-{2-[4- (2,3 -Difluoro- benciloxi)- 2-metil -fenil] -6,7- dihidro -4H- oxazolo[4,5-c] -piridin -5- il} -2- metil- butírico (394). El compuesto 22 (Rb=2Me, 1 g, 3.8 mmol) se disuelve en acetonitrilo (10 ml) y a la solución se agrega DIPEA (1.93 ml, 11.25 mmol), yoduro de sodio (0.56 g, 3.75 mmol) y éster de metilo de ácido 4-cloro -2- metil butírico (0.85 g, 5.6 mmol). La mezcla se agita a 60° C durante 16 hrs, después de ese tiempo se
- 25 agrega de nuevo DIPEA (1.93 ml, 11.25 mmol), se agregan yoduro de sodio (0.56 g, 3.75 mmol) y éster de metilo de ácido 4-cloro -2- metil butírico (0.85 g, 5.6 mmol) y se continúa la agitación durante 30 hrs a 60° C. La mezcla se concentra in vacuo y se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 95/5 to 9/1, v/v) para dar 525 (Rb=2Me; Rd=Me) como un aceite. El compuesto 525 (Rb=2Me; Rd=Me) se
- 30 bencila en condiciones Mitsunobu en una forma similar como se describió anteriormente para la síntesis de 23. Los compuestos resultantes 526 (0.5 mmol) se disuelven en etanol (20 ml) y se agrega solución de NaOH 2 N (4 ml) y la mezcla se agita durante 2 hrs a 50° C. La solución se neutraliza con HCl 1M, se extrae con DCM (3x20 ml) y las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente resulta en el aislamiento

del compuesto puro 394. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.09 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.51 - 1.61 (m, 1 H), 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 2.36 - 2.46 (m, 1 H), 2.56 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.72 - 2.78 (m, 2 H), 2.79 - 2.85 (m, 2 H), 3.39 - 3.47 (m, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 6.95 - 7.04 (m, 2 H), 7.20 - 7.29 (m, 1 H), 7.35 - 7.47 (m, 2 H), 7.82 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 10.85 - 13.06 (banda br., 1 H). LC-MS: Tr 1.38, $[\text{M}+\text{H}]$ 457.

Ácido 4-{2-[4- (2,3 -Difluoro- benciloxi) -2- metil -fenil] -6,7- dihidro -4H- oxazolo-[4,5c] -piridin -5- il} -3- metil- butírico (437).

Síntesis de éster de metilo de ácido 4-Cloro -3- metil- butírico.

4-Metil-dihidro- furan -2- ona (4 g, 39.95 mmol) se disuelve en MeOH (10 ml) y la solución se enfría a -10°C . Se agrega cloruro de tionilo (3.6 ml, 49.9 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agita a -10°C durante 2 hrs y en lo sucesivo durante 16 hrs a temperatura ambiente. La mezcla se concentra in vacuo para dar éster de metilo de ácido 4-Cloro -3- metil- butírico crudo (4 g, 87%) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El compuesto 22 ($\text{Rb}=2\text{Me}$, $\text{Rd}=\text{Me}$) se alquila selectivamente en la posición nitrógeno con éster de metilo de ácido 4-Cloro -3- metil- butírico para dar 528. La bencilación posterior de 528 bajo las condiciones Mitsunobu descritas previamente da 529. El compuesto 529 se desmetila en una forma similar como se describió anteriormente para la síntesis del compuesto 394 para dar el compuesto 437 ($\text{Ra}=2,3\text{-diF}$, $\text{Rb}=2\text{Me}$, $\text{Rd}=\text{H}$) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.12 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 2.26 (dd, $J=16.3$, 7.3 Hz, 1 H), 2.44 - 2.57 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.99 - 3.96 (m, 6 H), 4.10 - 4.65 (br. b., 2 H), 5.24 (s, 2 H), 6.96 - 7.08 (m, 2 H), 7.18 - 7.27 (m, 1 H), 7.31 - 7.43 (m, 2 H), 7.88 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 10.17 - 11.21 (banda br., 1 H), 11.46 - 13.30 (banda br., 1 H). LC-MS: Tr 1.44, $[\text{M}+\text{H}]$ 457.

Ácido 3-{2-[4- (2-fenil-ciclopropil) -3- fluoro -fenil] -6,7- dihidro -4H- oxazolo-[4,5-c] -piridin -5- il} -ciclobutano carboxílico (459 trans).

2-Fenil-ciclopropil-trifluoroborano. 4,4,5,5-Tetrametil -2- (2-fenil-ciclopropil)-[1,3,2]dioxaborolano (3.1 g, 12.7 mmol) en MeOH (48ml) y agua (12 ml) se enfría a 0°C . Se agrega bifluoruro de potasio (6.96 g, 88.9 mmol, 7 eq) y la mezcla se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo se co- evapora con acetonitrilo (3x40 ml). El residuo se lava con acetonitrilo caliente (3x40 ml) y los lavados de acetonitrilo combinados se concentran para dar 2-fenil-ciclopropil-trifluoroborano (2 g, 71%). Este derivado de trifluoroborano (1.8 g, 8.2 mmol, 1.3 mmol) se disuelve en tolueno desgasificado/ agua (137.5 ml, 10/1, v/v) y se agrega fosfato tribásico

- de potasio (5.2 g, 24.7 mmol, 3.9 eq). La mezcla se agita durante 15 minutos y a esta solución se agrega el compuesto 28 (Rb=3F, 2.5 g, 6.3 mmol), acetato de paladio (II) (71.2 mg, 0.3 mmol, 0.05 eq) y 2-diciclohexilfosfino-2,6-di-isopropoxi-1,1- bifenilo (296mg, 0.6 mmol, 0.1 eq, RuPhos). La mezcla se agita a 115° C durante 3 hrs, después de ese tiempo el análisis TLC (Et₂O/PA, 3/7, v/v) revela que se completa la reacción. Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se diluye con EtOAc (300 ml) y la solución se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra in vacuo para dar un aceite que se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Et₂O/PA, 3/7, v/v) para dar 530 puro (2.54 g, 92%) como un sólido blanco. El BOC en 530 se elimina bajo condiciones ácidas para dar 531, que se transforma a 532 bajo condiciones para introducir el residuo Rc como se describió anteriormente. El compuesto 532 (puro trans, 0.45 g, 0.94 mmol) se disuelve en 20 ml de HCl 4M en dioxano. La solución se agita durante 16 hrs a temperatura ambiente. La mezcla se concentra in vacuo y se agita en éter de dietilo. El sólido resultante se filtra para dar el compuesto 459 (trans, 0.36 g, 83%).
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 1.27 (d, J=7.3 Hz, 3 H), 1.51 - 1.70 (m, 2 H), 2.26 - 2.40 (m, 2 H), 3.05 - 3.23 (m, 3 H), 3.27 (dd, J=13.1, 4.8 Hz, 2 H), 3.55 - 3.84 (m, 3 H), 4.37 (br. s., 2 H), 7.14 - 7.23 (m, 3 H), 7.26 - 7.35 (m, 3 H), 7.64 (d, J=11.1, Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 10.00 - 11.79 (banda br., 1 H), 11.93 - 13.53 (banda br., 1 H). LC-MS: Tr 1.36, [M+H] 433.
- Ácido 4-(2-{4- [2-(3,5 -Difluoro- fenil) -vinil] -fenil} -6,7- dihidro -4H- oxazolo-[4,5c] -piridin -5- il)- butírico (451). Una solución del compuesto 28 (Rb=H, 4.3 g, 11.1 mmol), éster de pinacol de ácido trans -2- (3,5-difluorofenil)vinil borónico (4.09 ml, 16.7 mmol, 1.5 eq) en tolueno (100 ml) se desgasifica. A esta solución se agrega adutco de éter de metil- t- butilo de cloro (2-diciclohexilfosfino- 2,4,6-tri-isopropopil-1,1-bifenil 2-(2-aminoetil) pentil] paladio (II) (183.8 mg, 0.22 mmol, 0.02 eq) y se agrega fosfato tribásico de potasio (7.08 g, 33.3 mmol, 3.0 eq). La mezcla se agita durante 24 hrs a 115° C después de ese tiempo el análisis LC-MS revela que se completa la reacción. Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se diluye con EtOAc (300 ml) y la solución se lava con 5% de una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra in vacuo para dar un aceite que se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 99.5/0.5, v/v) para dar 533 puro (3.4 g, 69%) como un sólido blanco. El BOC en 533 se elimina bajo condiciones ácidas para dar 534, que se transforma a 535 bajo condiciones para introducir el residuo Rc como se describió anteriormente. El compuesto 535 (0.45 g, 0.94 mmol) se disuelve en 20 ml de HCl 4M en dioxano. La

solución se agita durante 16 hrs a 55° C. La mezcla se concentra in vacuo y se agita en éter de dietilo. El sólido resultante se filtra para dar el compuesto 451 (0.426 g, 95%).

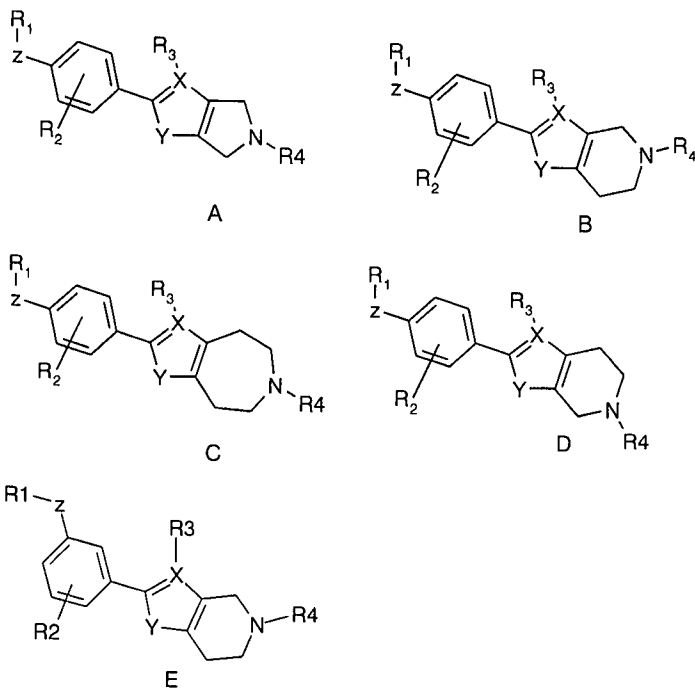
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 2.02 - 2.14 (m, 2 H) 2.40 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 3.23 - 3.38 (m, 3 H) 3.65 - 3.72 (m, 1H) 3.78 - 3.89 (m, 1 H) 4.23 - 4.35 (m, 1 H) 4.41 - 4.54 (m, 1 H) 6.96 - 7.05 (m, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 3 H) 7.41 (d, J=16.4 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.98 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 11.25 (br. s., 1 H). LC-MS: Tr 1.39, [M+H] 425.

Ácido 4-(2-{4-[2-(3,5 -Difluoro- fenil) -etil] -fenil} -6,7- dihidro -4H- oxazolo[4,5c] piridin -5- il)- butírico (452). El compuesto 533 (1.5 g, 3.4 mmol) se disuelve en MeOH (250 ml). A la suspensión se agrega hidróxido de paladio sobre carbono (20%, 0.2 g, 1.42 mmol, 0.42 eq). La mezcla se coloca bajo un manto de hidrógeno a temperatura ambiente y 1 atmósfera. Después de 24 hrs, el análisis LC-MS revela que se completa la reacción (Análisis TLC: DCM/MeOH, 99/1, v/v). La mezcla se filtra sobre Hyflo y el filtrado se concentra in vacuo para dar 536 (1.43 g, 95%) como un aceite. El compuesto 536 se convierte al derivado de residuo correspondiente 538 como se describió anteriormente. El tBu o ésteres de metilo se desprotegen en una forma similar como se describió anteriormente. Compuesto 452: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.99 - 2.13 (m, 2 H) 2.39 (t, J=7.2 Hz, 2 H) 2.96 (s, 4 H) 3.18 (banda amplia, 2 H) 3.25 - 3.33 (m, 2 H) 3.51 - 3.95 (banda amplia, 2 H) 4.34 (br. s., 2 H) 6.85 - 6.98 (m, 3 H) 7.37 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.88 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 10.67 - 11.61 (banda amplia, 1 H) 11.86 - 12.71 (banda amplia, 1 H). LC-MS: Tr 1.36, [M+H] 427.

Preparación de los enantiómeros puros de compuestos quirales 1 y 2. Los compuestos que tienen por ejemplo una sustitución metilo en el residuo Rc dan mezclas de enantiómeros como el compuesto de prueba correspondiente. La separación de esta mezcla en los enantiómeros puros se puede realizar mediante técnicas HPLC quirales desde el momento en el que se introduce el residuo quiral en el núcleo, es decir de por ejemplo los compuestos 1, 2, 7, 8, 9, 21, 22, 23. Para aquellos expertos en la técnica, es obvio que pequeños cambios en el núcleo pueden llevar a un comportamiento diferente en el proceso de separación quiral. Por lo tanto, se ha exhibido cada compuesto utilizando un conjunto amplio de condiciones tales como material para columna quiral y eluyentes. De esta manera, se determina para cada compuesto en qué etapa y bajo qué condiciones de separación condiciones quiral podrá ser exitosa la separación. Los productos finales separados se denominan como Rel1 y Rel2 ya que no se ha determinado aún la configuración absoluta. Este proceso se ilustra por los siguientes ejemplos típicos.

- Éster de t- butilo de ácido 3-[2-(4-Hidroxi -fenil) -4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo[4,5-c] piridina] -2- metil- propiónico (+) y (-) enantiómeros de 22b (Rb=H). El compuesto 22b se hace como una mezcla enantiomérica como se describe en el Esquema 5. La mezcla enantiomérica se separa mediante HPLC quiral utilizando el siguiente sistema HPLC
- 5 quiral. Fase estacionaria: Chiralcel OD-H (5 micra); fase móvil: n-heptano/ 2-propanol (90/10, v/v) +0.1% de TFA; índice de flujo 1 ml/min; detección por UV a 280nm. El compuesto 22b-rel1: $[\alpha]^{25} = +37.1$; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 2.54 (dd, J=12.1, 6.2 Hz, 1 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 2.73 - 2.77 (m, 2 H) 2.80 - 2.97 (m, 3 H) 3.49 (d, J=14.1 Hz, 1 H) 3.60 (d, J=14.1 Hz, 1 H) 6.71 - 6.96
- 10 (banda br., 1 H) 6.84 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=8.6 Hz, 2 H). El compuesto 22-rel2: $[\alpha]^{25} = -35.9$; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.42 (s, 9 H) 2.53 (dd, J=12.4, 6.2 Hz, 1 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 2.72 - 2.79 (m, 2 H) 2.80 - 2.96 (m, 3 H) 3.49 (d, J=14.1 Hz, 1 H) 3.59 (d, J=14.1 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.45 - 7.75 (banda br., 1 H) 7.79 (d, J=8.6 Hz, 2 H).
- 15 Éster de t- butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi -3- F -fenil) -4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo[4,5-c] piridina] -2- metil- propiónico (+) y (-) enantiómeros de 22b (Rb=3F). El compuesto 22b (Rb=H) se hace como una mezcla enantiomérica como se describe en el Esquema 5. La mezcla enantiomérica se separa mediante HPLC quiral utilizando el siguiente sistema HPLC quiral. Fase estacionaria: Chiralcel OD-H (5 micra); fase móvil: n-
- 20 heptano/ 2-propanol (90/10, v/v) +0.1% de TFA; índice de flujo 1 ml/min; detección por UV a 280 nm. El compuesto 22b-rel1: $[\alpha]^{25} = -36.4$ (MeOH). El compuesto 22-rel2: $[\alpha]^{25} = +34.8$; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 2.54 (dd, J=11.9, 6.2 Hz, 1 H) 2.60 - 2.71 (m, 1 H) 2.73 - 2.79 (m, 2 H) 2.81 - 2.96 (m, 3 H) 3.49 (d, J=14.1 Hz, 1 H) 3.59 (d, J=14.1 Hz, 1 H) 4.88 - 6.89 (banda br., 1 H) 7.02 (t, J=8.5 Hz, 1
- 25 H) 7.61 - 7.73 (m, 2 H).
- Ácido 3-{2-[4-(2,3-diF-benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}-butírico rel 1 y rel 2 del compuesto 175. El derivado t- butil protegido de 175 se separa en sus enantiómeros puros mediante HPLC quiral. Fase estacionaria: Chiralpak IC (5 μ); código de columna No.: WJH022830; dimensiones: 250x4.6 mm; Fase móvil: n-
- 30 Heptano/DCM/ etanol (50/50/1) + 0.1% de DEA; índice de flujo: 1 ml/min; Inyección: 5 μ l; Detección: UV(290 nm). La desprotección de los enantiómeros puros así obtenidos resulta en el aislamiento de los compuestos de prueba 426 y 425. El compuesto 426, rel1: $[\alpha]^{25} = -22$ (MeOH), Tr 1.3, [M+H] 429. El compuesto 425 rel2: $[\alpha]^{25} = +19.9$ (MeOH); Tr 1.3, [M+H] 429.

Tabla 1



5

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Estru ctura	R4	Tr (min) LC-MS
31	4Cl-fenilo	CH ₂ N	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,37
32	ciclohexilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,46
33	2F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,39
34	2,6diCl-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,4
35	2F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,37
36	2F- 3piridilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,21
37	fenilo	CH ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,38
38	2F-fenilo	CH ₂ O	H	N	S		D	-(CH ₂) ₂ -	1,3

								COOH	
39	fenilo	N	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,31
40	2,6diCl- fenilo	CH ₂ O	H	N	S		D	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,35
41	fenilo	C=C	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,42
42	fenilo	(CH ₂) ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,45
43	fenilo	SO ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	#
44	fenilo	S	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,43
45	bencilo	S	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,41
46	fenilo	O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,37
47	fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,32
48	2F-fenilo	CH ₂ O	2Cl	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,43
49	fenilo	CH ₂ SO ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,16
50	fenilo	CH ₂ O	3-pir	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,27
51	2F-fenilo	CH ₂ O	3F	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,34
52	fenilo	C=O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,23
53	fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,17
54	2F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,18

55	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,19
56	2F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,15
57	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,16
58	4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
59	2F-fenilo	CH(Me)-O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	#
60	2,6-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,32
61	4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,29
62	2,6-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
63	2F-fenilo	NH	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,33
64	2F-fenilo	CH ₂ O	H	C	N	H	A	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
65	2F-fenilo	bond	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,33
66	2F-fenilo	O	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,34
67	2F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
68	2F-fenilo	CH ₂ N	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,29
69	2F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	CH ₃	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
70	2F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	C	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
71	2F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	A	-(CH ₂) ₂ -	1,32

								COOH	
72	2F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	D	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,36
73	2F-fenilo	CH ₂ O	2F	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,35
74	4CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	#
75	fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,46
76	fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,46
77	4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,56
78	4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ - C(CH ₃) ₂ - COOH	1,76
79	2F-fenilo	ciclo- propil	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,46
80	2F-fenilo	OCH ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,39
81	fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,54
82	fenilo	C≡C	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,63
83	2F-fenilo	C≡C	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,65
84	3F,5Cl- fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,8
85	4CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,77
86	4Cl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -	1,65

								COOH	
87	2F-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,58
88	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,59
89	2F-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,61
90	fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,69
91	4Cl-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,75
92	2,3-diF-fenilo	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,77
93	3,4-diF-fenilo	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,8
94	4CF ₃ -fenilo	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,98
95	2CH ₃ -fenilo	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	2,09*
96	4CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,97*
97	4CH ₃ O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,93*
98	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	2,1*
99	4CF ₃ O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	2,08*
100	4F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,98*
101	3CH ₃ O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,86*
102	3F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,87*

103	3CF ₃ O- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	2*
104	3CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	2,04*
105	2,6diF- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,82*
106	2,5diF- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,83*
107	2F,6Cl- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,84*
108	2,3,6triF- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,82*
109	3,4diF- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,84*
110	2,4diF- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,84*
111	3CH ₃ - fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,86*
112	3,5diF- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,85*
113	2CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,88*
114	3,4diF- fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,68
115	2F-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,53
116	fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,53
117	4Cl-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,59
118	2,3diF- fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,52
119	3,4diF-	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -	1,74

	fenilo							COOH	
120	4CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,8
121	4CH ₃ - fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,86*
122	4CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,89*
123	4CF ₃ O- fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,93*
124	4F-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,83*
125	3CH ₃ O- fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,82*
126	3F-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,82*
127	4Cl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,88*
128	3CF ₃ O- fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,91*
129	2F-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,82*
130	3CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,9*
131	2CH ₃ - fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,85*
132	2,6diF- fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,8*
133	2,5diF- fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,84*
134	2F,6Cl- fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,89*
135	2,3,6triF- fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,84*

136	2,6diCl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,87*
137	2,3diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,84*
138	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,86*
139	2,4diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,86*
140	2,5diCl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,91*
141	3CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,86*
142	3,5diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,84*
143	2Cl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,9*
144	2CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,89*
145	3,4diCl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,95*
146	fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,48
147	fenilo	CH ₂ O	H	N	O		D	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,28
148	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	C	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,68
149	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,63
150	2CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,48
151	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,56

152	4F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,55
153	3,5diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,48
154	2,3diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,32
155	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,63
156	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,82
157	4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,72
158	2F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,44
159	fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,87*
160	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	2,03*
161	4CF ₃ O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	2,03*
162	4F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,89*
163	3CH ₃ O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,85*
164	3F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,89*
165	4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,94*

166	3CF ₃ O- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,97*
167	2F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,92*
168	3CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	2*
169	3Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,95*
170	2CH ₃ - fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,91*
171	4CH ₃ - fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,92*
172	2,6-diF- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,89*
173	2F,6Cl- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,92*
174	2,6diCl- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,97*
175	2,3-diF- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,3
176	3,4-diF- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,89*
177	2,4-diF- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,89*
178	2,5-diCl- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,99*
179	3CH ₃ - fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,93*
180	3,5-diF- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,9*
181	2CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,96*
182	4-CH ₃ O-	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-	2,0*

	fenilo							CH ₂ -COOH	
183	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,6
184	4piridinilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,51*
185	2F,4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,95*
186	2F,4CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,95*
187	4CN-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,84*
188	2,3,6-triF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,89*
189	2,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,89*
190	chexilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	2,05*
191	2Cl,4F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,43
192	2,3-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,48
193	fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,24
194	2F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-C[(CH ₂) ₂]- CH ₂ -COOH	1,87
195	4CF ₃ O-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,47
196	4F-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,35
197	fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,3
198	4Cl-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,37

199	2,4diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,36
200	4Me-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,39
201	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,35
202	3,5diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,35
203	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,41
204	2F-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,28
205	2,3diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,32
206	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,05*
207	4F-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,97*
208	3CH ₃ O-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,25*
209	3F-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,1*
210	3CF ₃ O-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,06*
211	4Cl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,03*
212	2F-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,96*
213	3Cl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2*
214	4CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,02*
215	2,6diF-	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -	1,94*

	fenilo							COOH	
216	2,3,6triF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
217	2,6diCl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
218	2,3diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
219	2,5diCl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
220	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2*
221	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
222	3CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
223	2CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
224	4CH ₃ O-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,96*
225	3,5diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
226	2,4diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
227	3,4diCl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,42
228	2F,4CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,86*
229	3,4diCl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,07*
230	3,5diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
231	2CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*

232	2Cl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,01*
233	4F-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,38
234	2,4diF-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,38
235	3CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,39
236	4CF ₃ O-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,44
237	2F-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,26
238	3CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,06*
239	2F, 6Cl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,99*
240	2,3diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,26
241	3CF ₃ O-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,42
242	2F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CF ₂ - COOH	2,16
243	4CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,37
244	4F-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,33
245	2,4diF-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,33
246	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,3
247	3,5diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,3
248	4Cl-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -	1,32

			O					COOH	
249	4CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,38
250	4CF ₃ O- fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,38
251	3CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,4
252	3,4diCl- fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,45
253	3CF ₃ O- fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,48
254	4Cl-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,38
255	3,4diF- fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,36
256	3,5diF- fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,39
257	4CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,42
258	2F-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,35
259	4CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	3,02
260	3,5diF- fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	2,98
261	2F-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,94
262	3,5diF- fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,66
263	2,3diF- fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,33
264	4CF ₃ O- fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,46

265	3,5diCl-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,49
266	3,5diF-Fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,42
267	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,5
268	2F-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,36
269	2,6diCH ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,36
270	2,3diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - C[(CH ₂) ₂] COOH	1,56
271	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,56
272	2,6diCH ₃ -fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,46
273	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,42
274	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,51
275	2F-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,37
276	3,5diF-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,42
277	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil- COOH	1,31
278	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil- COOH	1,33
279	4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil- COOH	1,36
280	4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil- COOH	1,37

								COOH	
281	4F-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,03*
282	4CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,11*
283	2F-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,99*
284	4CF ₃ O- fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,1*
285	4Cl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,07*
286	3CF ₃ O- fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,14*
287	3,4diF- fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,03*
288	2,4diF- fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,02*
289	3,4diCl- fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,16*
290	3,5diF- fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,03*
291	2Cl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,05*
292	2F,4Cl- fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,06*
293	3CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,09*
294	2,5diF- fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,02*
295	4CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,56
296	4CF ₃ O- fenilo	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1,54

297	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,47
298	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,44
299	2,3diF-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	2,01*
300	2,3diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,1
301	2F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,38
302	2F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil- COOH	1,29
303	2F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil- COOH	1,3
304	4-fluoro-indan -2-ilo	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,39
305	indan -2-ilo	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,37
306	4CF ₃ O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil- COOH	1,41
307	4CF ₃ O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil- COOH	1,43
308	indan -1-ilo	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,39
309	4-fluoro-indan -1-ilo	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,4
310	4Cl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,48
311	3,4diF-	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH(CH ₃)-	1,45

	fenilo							CH ₂ -COOH	
312	4F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1,28
313	4F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1,3
314	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1,41
315	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1,42
316	3F,4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,52
317	2,4,6-triF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,43
318	2Cl,4F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,5
319	2F,3Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,49
320	3F,5Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,54
321	2,6-diF,4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,52
322	2,3diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,59
323	2Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,48
324	2,4diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,6
325	3,5diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,63
326	3,5diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH (trans)	1,34
327	3,5diF-	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-	1,34

	fenilo							COOH(cis)	
328	3,4diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH (trans	1,45
329	3,4diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH(cis)	1,46
330	4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,16
331	3,4diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,11
332	3,5diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,11
333	3F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,57
334	3,5diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,65
335	2,5diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,61
336	2F,6Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,62
337	2,4diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,59
338	4F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,55
339	2F,3Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,7
340	2,4,6triF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -	1,6

	fenilo							CH(CH ₃)- COOH	
341	2,6diF,4Cl -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	#
342	2,3diCl- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	#
343	2Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	#
344	2F,4Cl- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	#
345	2Cl, 4F- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	#
346	3F,4Cl- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	#
347	2,6diCl- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,71
348	3Cl,5F- fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1,76
349	4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	#)
350	4CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.57
351	fenilo	CH ₂ O	3 CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1.59

352	3,5-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.6
353	3,5-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	#
354	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.46
355	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	#)
356	2,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	#
357	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.56
358	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.58
359	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.73
360	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.73
361	4-CF ₃ -fenilo	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.45
362	2,4,6-triF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.36
363	2F, 3Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.4
364	2F, 4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.44
365	2Cl, 4F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.44

366	3Cl, 5F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.44
367	3F,4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.45
368	2,6-diF, 4Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.45
369	2,3-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.5
370	2Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.4
371	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.67
372	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.78
373	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.61
374	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.61
375	4Cl-fenilo	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.68
376	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.61
377	4 CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.72
378	4 CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.72

								COOH	
379	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.5
380	3,5-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.53
381	2,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.52
382	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1.5
383	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1.52
384	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1.62
385	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CHCH ₃ - COOH	1.48
386	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1.66
387	4Cl-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1.57
388	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1.62
389	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1.57
390	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.56
391	4Cl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ -	1.6

								CH(CH ₃)-COOH	
392	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.67
393	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -COOH	1.37
394	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.38
395	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.43
396	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.47
397	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.39
398	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2,6-dF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.34
399	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2,6-dF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.42
400	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	#
401	Me	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#)
402	Me	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	#
403	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -COOH	#
404	4Cl-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -COOH	1.42

405	4CF ₃ - fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)- (CH ₂) ₂ -COOH	1.45
406	4Cl-fenilo	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1.37
407	3,5-diF- fenilo	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1.35
408	4Cl-fenilo	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.53
409	3,5-diF- fenilo	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.48
410	4Cl-fenilo	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	trans ciclobutil- COOH	1.41
411	3,5-diF- fenilo	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	cis-ciclobutil- COOH	1.41
412	3,5-diF- fenilo	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	trans ciclobutil- COOH	1.36
413	3,5-diF- fenilo	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	cis-ciclobutil- COOH	1.35
414	3,4-diF- fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	cis-ciclobutil- COOH	#
415	3,4-diF- fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	trans ciclobutil- COOH	#
416	2,3-diF- fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	#
417	2,3-diF- fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	#
418	2,3-diF- fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	cis-ciclobutil- COOH	#
419	3,5-diF-	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -	1.38

	fenilo							COOH	
420	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1.66
421	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.63
422	4CF ₃ -fenilo	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1.12
423	3,4-diF-fenilo	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1.09
424	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	trans ciclobutil- COOH	#
425	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH quiral 2	1.11
426	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH quiral 1	1.2
427	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	trans ciclobutil- COOH	1.37
428	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	cis ciclobutil-	1.39
429	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	trans ciclobutil- COOH	1.35
430	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	cis ciclobutil- COOH	1.36
431	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.5
432	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	trans ciclobutil-	1.35

								COOH	
433	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	cis ciclobutil-COOH	1.35
434	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.47
435	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.49
436	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.53
437	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.42
438	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.44
439	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CHCH ₃ -CH ₂ -COOH	1.49
440	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.5
441	4-Cl-fenilo	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.38
442	2,3-diF-fenilo	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.33
443	3,5-diF-fenilo	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.34
444	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.44
445	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	S		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.36
446	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	S		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.33

	fenilo							COOH	
447	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.53
448	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.48
449	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.52
450	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.48
451	3,5-diF-fenilo	C=C	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1.39
452	3,5-diF-fenilo	(CH ₂) ₂	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1.36
453	3,5-diF-fenilo	C=C	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.59
454	3,5-diF-fenilo	(CH ₂) ₂	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.53
455	fenilo	ciclo-propilo	3F	N	O		B	trans ciclobutil-COOH	1.36
456	fenilo	ciclo-propilo	3F	N	O		B	cis-ciclobutil-COOH	1.39
457	fenilo	ciclo-propilo	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.55
458	fenilo	ciclo-propilo	3F	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1.55
459	fenilo	ciclo-propilo	3F	N	O		B	trans ciclobutil-COOH	1.36
460	fenilo	ciclo-propilo	3F	N	O		B	cis-ciclobutil-COOH	1.39
461	fenilo	ciclo-	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-	1.55

		propilo						CH ₂ -COOH	
462	fenilo	ciclo-propilo	3F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.55
463	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ COOH	1.51
464	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-COOH	1.53
465	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	1,3-ciclopentil-COOH	1.27

* = determinado con LC-MS método B

= RMN de acuerdo con la estructura propuesta

§6. DATOS & PRUEBAS FARMACOLÓGICAS

Actividad funcional in vitro (agonismo) en los receptores humanos S1P5

- 5
- El ensayo CHO-humano-S1P5-Aeqorin se compra de Euroscreen, Brussels (Euroscreen, Technical dossier, receptor S1P5 Lisofosfólido Humano (Edg8), clon de ADN y estirpe celular recombinante AequoScreen™ de CHO, catálogo no: ES-593-A, Septiembre 2006). Las células humana-S1P5-Aequorin expresan apo-Aequorin objetivado mitocondrial. Las células se han cargado con coelenterazina, con el fin de reconstituir el
- 10
- Aequorin activo. Después de la unión de los agonistas al receptor humano S1P5 se incrementa la concentración de calcio intracelular y la unión del calcio al complejo apo-Aequorin/coelenterazina conduce a una reacción de oxidación de coelenterazina, que resulta en la producción de apo-Aequorin, coelenteramida, CO₂ y luz (λ_{max} 469 nm). Esta respuesta luminiscente es dependiente en la concentración de agonista. La luminiscencia
- 15
- se mide utilizando el MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos agonísticos de los compuestos se expresan como pEC₅₀. Los compuestos se prueban en un rango de concentración media log de 10 puntos, y se desarrollan 3 experimentos independientes en mediciones de puntos de únicos.

Actividad funcional in vitro (agonismo) en receptores humanos S1P3

- 20
- El ensayo CHO-humano-S1P3- Aeqorin (CHO/Gα16/AEQ/h-S1P₃) se establece en Solvay Pharmaceuticals. El ADN de plásmido que codifica el receptor S1P3 (número de acceso en GenBank NM_005226 se compra de UMR cDNA resource Centre (Rolla, MO).

La construcción de pcADN3.1/hS1P3 que lleva el apo-Aequorin mitocondrialmente activado y la proteína Gα16 se transfecta en la estirpe celular CHO K1.

Las células humana-S1P3-Aequorin expresan apo-Aequorin mitocondrial activado. Las células se han cargado con coelenterazina, con el fin de reconstituir Aequorin activo.

- 5 Después de la unión de los agonistas al receptor humano S1P3 se incrementa la concentración de calcio intracelular y la unión del calcio al complejo apo-Aequorin/coelenterazina conduce a una reacción de oxidación de coelenterazina, que resulta en la producción de apo-Aequorin, coelenteramida, CO₂ y luz (λ_{max} 469nm). Esta respuesta luminiscente es dependiente de la concentración de agonista. Se mide la
- 10 luminiscencia utilizando el MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos agonísticos de los compuestos se expresan como pEC₅₀. Los compuestos se prueban en un rango de concentración media log de 10 puntos, y se desarrollan 3 experimentos independientes en mediciones de punto único.

Actividad funcional In vitro (agonismo) en receptores humanos S1P1 (método A)

- 15 El ensayo CHO-K1-humano-S1P1-Aequorin se compra de Euroscreen Fast, Brussels (Euroscreen, Technical dossier, receptor S1P1 Humano (Edg1), clon de ADN y estirpe celular recombinante CHO-K1 AequoScreen™, catálogo no: FAST-0197L, Febrero 2010). Las células -S1P1-Aequorin humanas expresan apo-Aequorin objetivado mitocondrial. Las células se han cargado con coelenterazina, con el fin de reconstituir el
- 20 Aequorin activo. Después de la unión de los agonistas del receptor humano S1P1 se incrementa la concentración de calcio intracelular y la unión del calcio al complejo apo-Aequorin/coelenterazine conduce a una reacción de oxidación de coelenterazina, que resulta en la producción de apo-Aequorin, coelenteramida, CO₂ y luz (λ_{max} 469nm). Esta respuesta luminiscente es dependiente de la concentración de agonista. Se mide la
- 25 luminiscencia utilizando el MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos agonísticos de los compuestos se expresan como pEC₅₀. Los compuestos se prueban en un rango de concentración media log de 10 puntos, y se desarrollan 2 experimentos independientes en mediciones de punto único.

Actividad funcional In vitro (agonismo) en receptores humanos S1P1 (método B)

- 30 El ensayo CHO-K1-Humano S1P1-c-AMP se desarrolla en Euroscreenfast, Brussels (Euroscreen, receptor de acoplamiento S1P1 Humano Gi/0, (Edg1) receptor, catálogo no: FAST-0197C, Diciembre 2009).

Las células CHO-K1 recombinantes que expresan el S1P1 humano, crecen en Fase mid-log- en medio de cultivo sin antibióticos, se separan, se centrifugan y se

resuspenden. Las células de prueba agonista se mezclan con compuesto y Forskolin y se incuban a temperatura ambiente. Las células se lisan y se estima la concentración de cAMP, de acuerdo con la especificación del fabricante, con el equipo HTRF de CIS-BIO International (cat no 62AM2PEB).

5 Los efectos agonísticos de los compuestos se expresan como un porcentaje de la actividad del compuesto de referencia en su concentración EC₁₀₀, el EC₅₀ se calcula y los resultados se reportan como pEC₅₀. Los compuestos se prueban en un rango de concentración media log de 10 puntos duplicado en 1 experimento.

Datos farmacológicos (agonismo del receptor) para los compuestos seleccionados:

10

Compuesto	S1P5 pEC ₅₀	S1P1 ^A pEC ₅₀	S1P1 ^B pEC ₅₀	S1P3 pEC ₅₀
33	7.8		7.0	5.5
35	8.3		6.6	5.3
47	8.0		<5.5	<5
53	7.9	<4.5		<5
57	8.0		<5.5	<5
73	8.2		8.0	6.3
76	8.1		6.6	<5
77	8.4		7.5	6.1
85	8.6		<5.5	6.3
89	8.2		5.9	<5.0
146	7.8		<5.5	<5.0
156	8.4		6.2	5.5
157	8.1		6.2	5.3
175	8.3		<5.5	5.8
211	8.3		6.1	<5.0
227	8.5		6.0	<6.0
271	8.0		6.2	5.4
277 (trans)	8.5	5.2		<5.0
278 (cis)	7.4	<5		<5
283	7.7	<4.5		<5
306 (trans)	8.1	<5		<5.0
307 (cis)	7.3	<5		<5.0

S1P1^A: se determina utilizando el método A

S1P1^B: se determina utilizando el método B

nd = no se determina.

Modelo terapéutico In vivo; laberinto T

Los déficits de memoria relacionados con la edad ocurren en humanos y roedores.

- 5 La alternación espontánea es la tendencia innata de los roedores a alternar las elecciones libres en un laberinto T sobre una serie de corridas sucesivas. Este procedimiento secuencial se basa en la memoria de trabajo y es sensible a varias manipulaciones farmacológicas que afectan los procesos de la memoria (Aging and the physiology of spatial memory. Barnes C.A. Neurobiol. Aging 1988:563-8; Dember WN, Fowler H.
- 10 Spontaneous alternation behavior. Psychol. Bull. 1958, 55(6):412-427; Gerlai R. A new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study. Behav Brain Res 1998 95(1):91-101).

- Para este estudio, se utilizan ratones C57BL/6J machos de 2 meses o 12 meses de edad en las tareas de alternancia espontánea en el laberinto T. Brevemente, los
- 15 ratones se someten a 1 sesión que contiene 15 ensayos, que consiste de 1 ensayo de "elección forzada", seguido por 14 ensayos de "elección libre". Se considera que al animal cuando ingresa a uno de los brazos del laberinto cuando se colocan todas las cuatro patas dentro de este brazo. Se termina una sesión y el animal se retira del laberinto tan pronto como sea posible se han desarrollado 14 ensayos de elección libre o que han
 - 20 durado 15 min, cualquier evento que ocurra primero. El porcentaje de alternación sobre los 14 ensayos de elección libre se determina para cada ratón y se utiliza como un índice de desempeño de la memoria de trabajo. Se administra un compuesto de la invención p.o. durante 21 días antes del ensayo laberinto T y en el día del laberinto T a t = -30 min. Se ha encontrado que los compuestos de la invención en dosis que varían de 0.01 – 15
 - 25 mg/kg/día reversan el deterioro cognitivo relacionado con la edad en ratones C57BL6J de 12 meses de edad con hasta 100%. Así, los ratones de 12 meses de edad tratados son idénticos en su desempeño como los ratones tratados con vehículo de 2 meses de edad. (Ver Figura 1)

- Conclusión: los compuestos de la presente invención tienen un efecto positivo en
- 30 el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

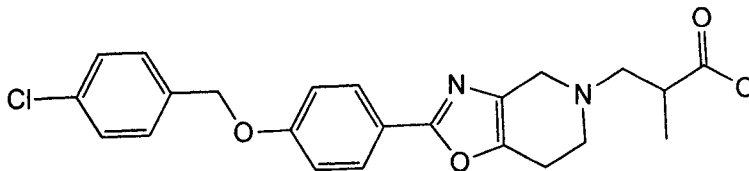
1. Un compuesto seleccionado de
 - Ácido 3-{2-[4-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridina-5-il}-propiónico,
- 5 Ácido 3-{2-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridina-5-il}-2-metil-propiónico,
- Ácido 3-{2-[4-benciloxi-fenil]-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridina-5-il}-butírico,
- Ácido 4-{2-[4-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridina-5-il}-butírico,
- Ácido 4-{2-[4-(2-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridina-5-il}-
- 10 butírico,
- Ácido 3-{2-[4-benciloxi-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-propiónico,
- Ácido 4-{2-[4-(2,3-difluoro-benciloxi)-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-
- butírico,
- Ácido 4-{2-[4-benciloxi-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-butírico,
- 15 Ácido 4-{2-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-butírico,
- Ácido 4-{2-[4-(2-fluoro-benciloxi)-2-metil-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-
- butírico,
- Ácido 4-{2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-
- 20 il}-butírico,
- Ácido 4-{2-[4-(2-fluoro-benciloxi)-3-cloro-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-
- butírico,
- Ácido 4-{2-[4-(4-cloro-benciloxi)-3-fluoro-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-
- butírico,
- 25 Ácido 3-{2-[4-benciloxi-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-2-metil-propiónico,
- Ácido 3-{2-[4-(4-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-2-
- metil-propiónico,
- Ácido 3-{2-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-2-metil-
- propiónico,
- 30 Ácido 3-{2-[4-(2,3-difluoro-benciloxi)-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-
- butírico,
- Ácido 3-{2-[4-(4-Trifluorometil-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il}-2-metil]-propiónico,

Ácido Cis y Trans 3-{2-[4-(4-trifluorometoxibenciloxi)-fenil]-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il]-ciclobutan carboxílico,

Ácido Cis y Trans 3-{2-[4-(3,4-difluorobenciloxi)-fenil]-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-c]piridina-5-il]-ciclobutan carboxílico,

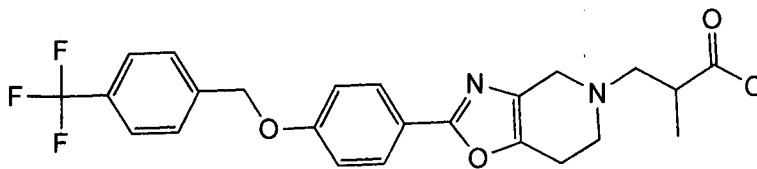
- 5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo o uno o más N-óxidos del mismo.

2. Un compuesto de fórmula:



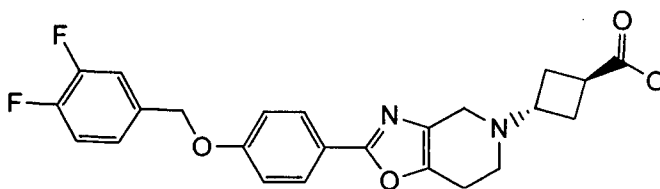
- 10 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo.

3. Un compuesto de fórmula:



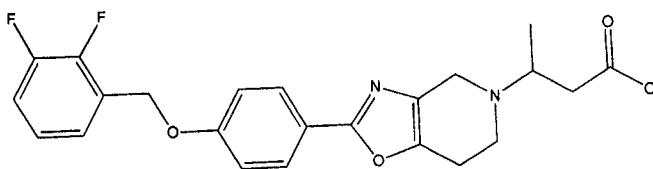
- 15 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo.

4. Un compuesto de fórmula:



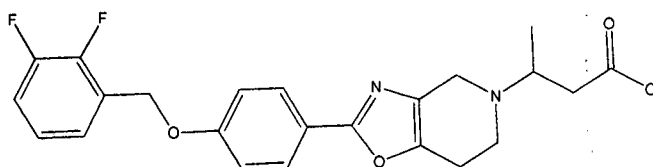
- 20 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo.

5. Un compuesto de fórmula:



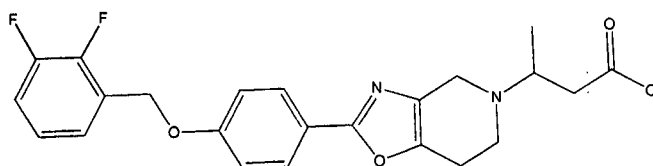
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo.

- 5 6. Un compuesto que es el enantiómero positivo (+) de:



o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo.

- 10 7. Un compuesto que es el enantiómero negativo (-) de:

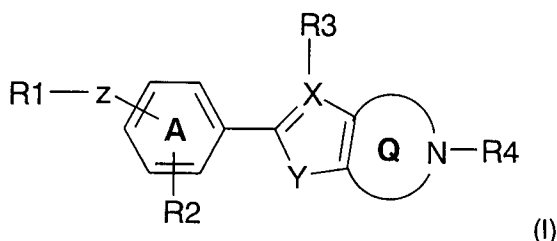


o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo.

- 15 8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con un derivado heterocíclico fusionado de la fórmula (I)



en donde

R1 se selecciona de

ciano,

alqueno (C 2-4), alquino (C 2-4), alquilo (C 1-4), cada uno opcionalmente sustituido con CN o uno o más átomos de flúor,

cicloalquilo (C 3-6), cicloalqueno (C 4-6) o un grupo bicíclico (C 8-10), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo (C 1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

fenilo, bifenilo, naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo (C 1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C 1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, amino, dimetilamino, y cicloalquilo (C 3-6) opcionalmente sustituido con fenilo que se puede sustituir con alquilo (C 1-4) o halógeno, y

fenilo sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o heterociclo monocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (C 1-4),

Z es un grupo de enlace -W-(alqueno C_n)-T- en donde

W se adhiere a R1 y se selecciona de un enlace, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C(CF₃)=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO- y trans-ciclopropileno;

n es un entero de 0 a 10; y

T se adhiere al grupo funcional fenileno/ piridilo y se selecciona de un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C-, -C≡C-, y trans-ciclopropileno;

R2 es H o uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, halógeno, alquilo (C 1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos

de halógeno, o alcoxi (C 1-4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

la estructura del anillo A puede contener un átomo de nitrógeno;

5 X se selecciona de C o N; si X es C, R3 se selecciona de H y alquilo (C 1-4), de otra forma R3 no está presente;

Y se selecciona de NH, O y S;

la estructura Q es una amina cíclica de 5, 6 o 7 miembros;

y

10 R4 es alquileo (C 1-4)-R5 en donde uno o más átomos de carbono en el grupo alquileo se pueden sustituir independientemente con uno o más átomos de halógeno o con (CH₂)₂ para formar un grupo funcional ciclopropilo, o R4 es cicloalquileo (C 3-6)-R5, -CH₂-cicloalquileo (C 3-6)-R5, cicloalquileo (C 3-6)-CH₂-R5 o -CO-CH₂-R5, en donde R5 es -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COOalquilo (C 1-4) o tetrazol -5- ilo;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo o uno o más N- óxidos del mismo.

Los compuestos de la invención tienen afinidad con los receptores S1P y se puedan utilizar en el tratamiento, alivio o prevención de enfermedades y afecciones en las que (cualquier) receptor (es) S1P está (están) involucrados o en las que está involucrada
20 la modulación del sistema de señalización S1P endógeno a través de cualquier receptor S1P.

5 Figura 1

