



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-014079- -00000-0000

Fecha: 2013-01-25 14:42:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No.

13-14079

54. TITULO: DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS COMO
MODULADORES S1P

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 487/04, A61K 31/429,
A61K 31/4355, A61K
31/4365, A61K 31/437, A61K
31/55, A61P 25/28, C07D
491/04, C07D 498/04, C07D
513/04

71. SOLICITANTE: ABBVIE B.V.

DOMICILIO: Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, PAISES
BAJOS

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

25 ENE. 2013

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-014079- -00000-0000 Fecha: 2013-01-25 14:42:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 196
---	---

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de Invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/061586	Fecha 08/07/2011
Publicación Internacional No.		WO/2012/004373 A1	Fecha 12/01/2012
3	(54) TITULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS COMO MODULADORES S1P			
4	CLASIFICACION INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 487/04, A61K 31/429, A61K 31/4355, A61K 31/4365, A61K 31/437, A61K 31/55, A61P 25/28, C07D 491/04, C07D 498/04, C07D 513/04			
5	(71) SOLICITANTE(S) _____ Esta persona también es inventor Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS O RAZON SOCIAL ABBVIE B.V.		NOMBRE	IDENTIFICACION TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCION CIUDAD DEPARTAMENTO/ESTADO PAIS DE RESIDENCIA		Wegalaan 9 2132 JD Hoofddorp PAISES BAJOS	No. TELEFONO E-MAIL NACIONALIDAD O LUGAR DE PAISES BAJOS CONSTITUCION
7	(72) INVENTOR(ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. SMID	Pieter	HOLANDESA	
2. IWEMA BAKKER	Wouter, I.	HOLANDESA	
3. COOLEN	Hein, K.A.C.	HOLANDESA	
4. SLIEDREGT	Leonardus, A.J.M.	HOLANDESA	
5. VAN DONGEN	Maria, J.P.	HOLANDESA	
6. DEN HARTOG	Jacobus, A.J.	HOLANDESA	
7.			
DIRECCION DE CORREO ELECTRONICO:			
8	DATOS INVENTOR(ES)		
PAIS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCION
1. PAISES BAJOS		2132 JD Hoofddorp	Wegalaan 9
2. PAISES BAJOS		2132 JD Hoofddorp	Wegalaan 9
3. PAISES BAJOS		2132 JD Hoofddorp	Wegalaan 9
4. PAISES BAJOS		2132 JD Hoofddorp	Wegalaan 9
5. PAISES BAJOS		2132 JD Hoofddorp	Wegalaan 9
6. PAISES BAJOS		2132 JD Hoofddorp	Wegalaan 9
7.			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)			
_____ Los demás solicitantes y/o demás inventores se indican en una hoja a continuación			
9	(74) _____ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACION	
CASTELLANOS ABONDANO	MARGARITA	C.C. 39.779.654 T.P. 70.819	
DIRECCION	Calle 94A No. 7A-09	No. TELEFONO 7560770	
CIUDAD	BOGOTA	E-MAIL info@castellanosyco.co	
PAIS	COLOMBIA	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

2

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD X SI NO			
(33) PAIS DE ORIGEN		CODIGO PAIS	(31) NUMERO	(32) FECHA (AAA/MM/DD)
1.COMUNIDAD EUROPEA		EP	10169107.9	09/07/2010
2. ESTADOS UNIDOS		US	61/362.784	09/07/2010
3.COMUNIDAD EUROPEA		EP	11156007.4	25/02/2011
4. ESTADOS UNIDOS		US	61/446.541	25/02/2011
11	DECLARACION SOBRE USO DE RECURSOS GENETICOS O BIOLOGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. SI X NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. SI X NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCION DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente SI X NO NOTA: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin animo de lucro	
Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	Copia de registro vigente en Cámara de Comercio. Hoja de información complementaria. Otros, especificar.	
14	AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA SI X NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deber ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRONICO	N° 13-1484, 13-1486	Fecha: 08/01/2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio) Margarita Castellanos Abondano MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO - APODERADO				
16	ORDEN Y RELACION DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en Castellano				
1. X Descripción N° de folios: 89		9. Poderes, si fuera el caso.		
2. X Reivindicaciones N° de reivindicaciones: 17		10. Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. X Dibujos y/o figuras N° de folios: 1		11. Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. Resumen		12. Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. X Arte final 12 x 12		15. Comprobante de pago por reivindicación de prioridad		
8. Anexo formato digital.		16. Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. X Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 001484	
				Bogotá D.C., Enero 08 de 2013 - 14:42:51	
RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO				NI 800.174.641	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	133758	03/12/2012		315.000.00
RECIBO DE CA	999999999	136763	11/12/2012		315.000.00
RECIBO DE CA	999999999	138961	14/12/2012		315.000.00
RECIBO DE CA	999999999	138962	14/12/2012		315.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	407297855	08/01/2013	2.608.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN		500.000.00	500.000.00	
				\$500.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 13-014079- -00000-0000					
Fecha: 2013-01-25 14:42:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 8 de 2013 - 14:42:57					

. Enero 8 de 2013 - 14:42:57

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2011/061586

**ADVANCE E-MAIL
CORRECTED VERSION
PCT**

From the INTERNATIONAL BUREAU

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

JANSEN, C.M.
Vereenigde
Johan de Wittlaan 7
NL-2517 JR Den Haag
PAYS-BAS

Date of mailing (day/month/year) 11 December 2012 (11.12.2012)	
Applicant's or agent's file reference P94074PC00	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2011/061586	International filing date (day/month/year) 08 July 2011 (08.07.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SMID, Pieter IWEMA BAKKER, Wouter, 1. COOLEN, Hein, K.A.C. SLIEDREGT, Leonardus, A.J.M. VAN DONGEN, Maria, J. P. DEN HARTOG, Jacobus, A.J. c/o Abbott Healthcare Products B.V. C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp, Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address c/o AbbVie B.V. Wegalaan 9 NL-2132 JD Hoofddorp Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The address of all the applicant/inventors named in Box 1 has been changed to the address indicated in Box 2.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Beard Nathalie
Facsimile No. +41 22 338 89 70	e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2011/061586

**ADVANCE E-MAIL
CORRECTED VERSION
PCT**

From the INTERNATIONAL BUREAU

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

JANSEN, C.M.
Vereenigde
Johan de Wittlaan 7
NL-2517 JR Den Haag
PAYS-BAS

Date of mailing (day/month/year)

11 December 2012 (11.12.2012)

Applicant's or agent's file reference

P94074PC00

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2011/061586

International filing date (day/month/year)

08 July 2011 (08.07.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
Netherlands

State of Nationality

NL

State of Residence

NL

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ABBVIE B.V.
Wegalaan 9
NL-2132 JD Hoofddorp
Netherlands

State of Nationality

NL

State of Residence

NL

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Beard Nathalie

Facsimile No. +41 22 338 89 70

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 January 2012 (12.01.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/004373 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/429 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01) A61K 31/4355 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/4365 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/061586

(22) International Filing Date:

8 July 2011 (08.07.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/362,784	9 July 2010 (09.07.2010)	US
10169107.9	9 July 2010 (09.07.2010)	EP /
61/446,541	25 February 2011 (25.02.2011)	US
11156007.4	25 February 2011 (25.02.2011)	EP

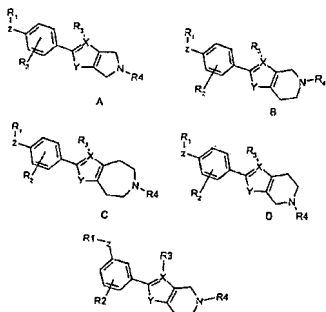
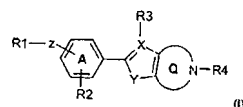
(71) Applicant (for all designated States except US): **ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.** [NL/NL];
C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SMID, Pieter** [NL/NL]; c/o Abbott Healthcare Products B.V., C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL). **IWEMA BAKKER, Wouter, I.** [NL/NL]; c/o Abbott Healthcare Products B.V., C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL). **COOLEN, Hein, K.A.C.** [NL/NL]; c/o Abbott Healthcare Products B.V., C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL). **SLIEDREGT, Leonardus, A.J.M.** [NL/NL]; c/o Abbott Healthcare Products B.V., C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL). **VAN DONGEN, Maria, J.P.** [NL/NL]; c/o Abbott Healthcare Products B.V., C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL). **DEN HARTOG, Jacobus, A.J.** [NL/NL]; c/o Abbott Healthcare Products B.V., C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL).

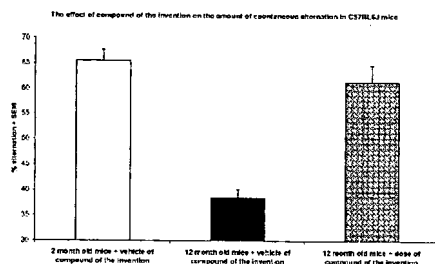
[Continued on next page]

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVES AS S1P MODULATORS



(57) Abstract: The present invention relates to a fused heterocyclic derivative of the formula (I). The variables R1-R4, z, A, Q, X and Y are as defined in the claims. The following heterocycles are exemplified sub-structures of formula (I): The compounds of formula (I) are modulators of the S1P receptor (Sphingosine-1-phosphate receptor). More specifically, they are agonists of S1P5. The compounds have therapeutic use in treatment of cognitive disorders, age-related cognitive decline and dementia.

Figure 1



(74) **Agent:** JANSEN, C.M.; Vereenigde, Johan de Wittlaan 7, NL-2517 JR Den Haag (NL).

(81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

Title: FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVES AS S1P MODULATORS**Field of the invention**

This invention relates to new fused heterocyclic derivatives having affinity to S1P receptors, a pharmaceutical composition containing said compounds, as well
5 as the use of said compounds for the preparation of a medicament for treating, alleviating or preventing diseases and conditions in which any S1P receptor is involved or in which modulation of the endogenous S1P signaling system via any S1P receptor is involved.

10 Background of the invention

Sphingosine-1-phosphate (S1P) is a bioactive sphingolipid that mediates a wide variety of cellular responses, such as proliferation, cytoskeletal organization and migration, adherence- and tight junction assembly, and morphogenesis. S1P can bind with members of the endothelial cell differentiation gene family (EDG
15 receptors) of plasma membrane-localized G protein-coupled receptors. To date, five members of this family have been identified as S1P receptors in different cell types, S1P1 (EDG-1), S1P2 (EDG-5), S1P3 (EDG-3), S1P4 (EDG-6) and S1P5 (EDG-8). S1P can produce cytoskeletal re-arrangements in many cell types to regulate immune cell trafficking, vascular homeostasis and cell communication
20 in the central nervous system (CNS) and in peripheral organ systems.

It is known that S1P is secreted by vascular endothelium and is present in blood at concentrations of 200-900 nanomolar and is bound by albumin and other plasma proteins. This provides both a stable reservoir in extracellular fluids and efficient delivery to high-affinity cell-surface receptors. S1P binds with low
25 nanomolar affinity to the five receptors S1P1-5. In addition, platelets also contain S1P and may be locally released to cause e.g. vasoconstriction. The receptor subtypes S1P1, S1P2 and S1P3 are widely expressed and represent dominant receptors in the cardiovascular system. Further, S1P1 is also a receptor on lymphocytes. S1P4 receptors are almost exclusively in the haematopoietic and
30 lymphoid system. S1P5 is primarily (though not exclusively) expressed in central nervous system. The expression of S1P5 appears to be restricted to

oligodendrocytes in mice, the myelinating cells of the brain, while in rat and man expression at the level of astrocytes and endothelial cells was found but not on oligodendrocytes.

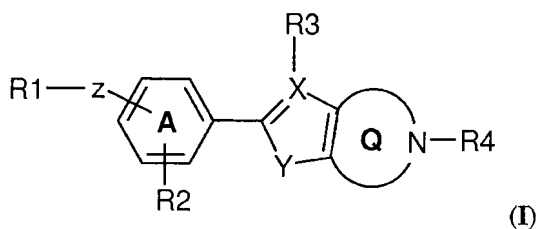
S1P receptor modulators are compounds which signal as (ant)agonists at one or more S1P receptors. The present invention relates to modulators of the S1P5 receptor, in particular agonists, and preferably to agonists with selectivity over S1P1 and/or S1P3 receptors, in view of unwanted cardiovascular and/or immunomodulatory effects. It has now been found that S1P5 agonists can be used in the treatment of cognitive disorders, in particular age-related cognitive decline.

Although research is ongoing to develop therapeutics that can be used to treat age related cognitive decline and dementia, this has not yet resulted in many successful candidates. Therefore, there is a need for new therapeutics with the desired properties.

Description of the invention

It has now been found that fused heterocyclic derivatives of the formula (I)

A fused heterocyclic derivative of the formula (I)



wherein

R1 is selected from

cyano,

(2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkyl, each optionally substituted with CN or one or more fluoro atoms,

(3-6C)cycloalkyl, (4-6C)cycloalkenyl or a (8-10C)bicyclic group, each optionally substituted with halogen or (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more fluoro atoms,

phenyl, biphenyl, naphthyl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, cyano, (1-4C)alkyl

- optionally substituted with one or more fluoro atoms, (1-4C)alkoxy
optionally substituted with one or more fluoro atoms, amino,
dimethylamino, and (3-6C)cycloalkyl optionally substituted with
phenyl which may be substituted with (1-4C)alkyl or halogen, and
5 phenyl substituted with phenoxy, benzyl, benzyloxy, phenylethyl or
monocyclic heterocycle, each optionally substituted with (1-4C)alkyl,
Z is a linking group -W-(C_n-alkylene)-T- wherein
W is attached to R1 and selected from a bond, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-,
-NH-, -CH=CH-, -C(CF₃)=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O-CO-, -CO-O-,
10 -CO-NH-, -NH-CO- and trans-cyclopropylene;
n is an integer from 0 to 10; and
T is attached to the phenylene/pyridyl moiety and selected from a bond, -O-
, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C-, -C≡C-, and trans-cyclopropylene;
R2 is H or one or more substituents independently selected from cyano,
15 halogen, (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more halogen
atoms, or (1-4C)alkoxy optionally substituted with one or more halogen
atoms;
ring structure A may contain one nitrogen atom;
X is selected from C or N; if X is C, R3 is selected from H and (1-4C)alkyl,
20 otherwise R3 is not present;
Y is selected from NH, O and S;
structure Q is a 5-, 6- or 7- membered cyclic amine;
and
R4 is (1-4C)alkylene-R5 wherein one or more carbon atoms in the alkylene
25 group may independently be substituted with one or more halogen atoms
or with (CH₂)₂ to form a cyclopropyl moiety, or R4 is (3-6C)cycloalkylene-
R5, -CH₂-(3-6C)cycloalkylene-R5, (3-6C)cycloalkylene-CH₂-R5 or -CO-CH₂-
R5, wherein R5 is -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COO(1-4C)alkyl or
tetrazol-5-yl;
30 or a pharmaceutically acceptable salt, a solvate or hydrate thereof or one or more
N-oxides thereof display affinity for S1P receptors. In particular, compounds of
the invention show selective affinity for the S1P5 receptor over the S1P1 and/or
S1P3 receptor(s).

In WO 2008/012010, some of the disclosed compounds have somewhat structural similarity to the compounds of the present invention; however, they are described as histamine H3-receptor ligands.

5 The compounds of the invention are modulators of the S1P receptor, in particular of the S1P5 receptor. More specifically, the compounds of the invention are S1P5 receptor agonists. The compounds of the invention are useful for treating, alleviating and preventing diseases and conditions in which (any) S1P receptor(s) - in particular S1P5 - is (are) involved or in which modulation of the endogenous
10 S1P signaling system via any S1P receptor is involved. In particular, the compounds of the present invention may be used to treat, alleviate or prevent CNS (central nervous system) disorders, such as neurodegenerative disorders, in particular -but not limited to- cognitive disorders (in particular age-related cognitive decline) and related conditions, Alzheimer's disease, (vascular)
15 dementia, Nieman's Pick disease, and cognitive deficits in schizophrenia, obsessive-compulsive behavior, major depression and autism, multiple sclerosis, pain, etc.. Preferably, the compounds of the present invention may be used to treat, alleviate or prevent cognitive disorders (in particular age-related cognitive decline) and related conditions.

20

In a preferred embodiment of the invention, the compounds have formula (I) wherein

R1 is selected from

(3-6C)cycloalkyl or a (8-10C)bicyclic group optionally substituted with
25 halogen, (1-4C)alkyl, and phenyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;

W is selected from a bond, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C≡C-,
30 and trans-cyclopropylene; and

n is an integer from 0 to 4; and preferably, n is selected from 0, 1 and 2; and

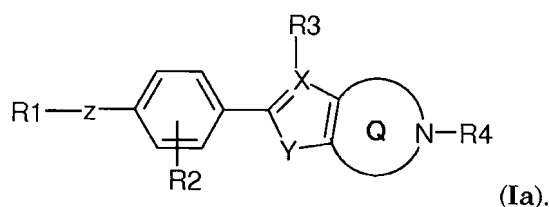
R2 is H or one or more substituents independently selected from halogen,

(1-4C)alkyl optionally substituted with one or more fluoro atoms or

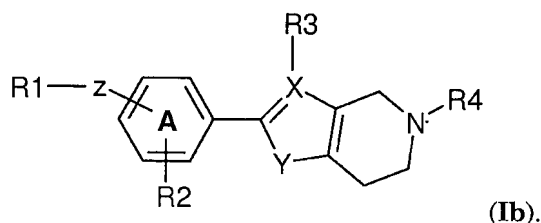
(1-4C)alkoxy optionally substituted with one or more fluoro atoms;

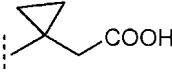
and wherein the definition of the other groups / symbols is as defined previously.

In another embodiment, the compound of the invention has the structure (Ia)



5 In an embodiment of the invention, ring structure **Q** is a 6-membered ring. In particular, the compound of the invention has the structure (Ib)



In a further embodiment of the invention, R4 is selected from $-(CH_2)_2-OH$, $-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$,
 10 $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$, $-CHCH_3-CH_2-COOH$, $-CH_2-CF_2-COOH$, $-CO-CH_2-COOH$,
, $1,3\text{-cyclobutylene-COOH}$, $-(CH_2)_2-PO_3H_2$, $-(CH_2)_3-PO_3H_2$,
 $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$, $-(CH_2)_3-OPO_3H_2$, $-CH_2\text{-tetrazol-5-yl}$, $-(CH_2)_2\text{-tetrazol-5-yl}$ and $-(CH_2)_3\text{-tetrazol-5-yl}$. Preferred R4 groups are selected from $-(CH_2)_2-COOH$,
 $-(CH_2)_3-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$, $-CHCH_3-CH_2-COOH$,
 15 $-CH_2-CF_2-COOH$ and. Highly preferred are $-(CH_2)_2-COOH$, $-CHCH_3-CH_2-COOH$,
 $-CH_2-CHCH_3-COOH$ and $1,3\text{-cyclobutylene-COOH}$. In particular preferred is $-CH_2-CHCH_3-COOH$.

In another preferred embodiment, the compounds have formula (I) wherein Y is O.

20 Further, in a preferred embodiment of the invention, X is N.

In preferred embodiments of the invention, R1 is indanyl optionally substituted with halogen, (1-4C)alkyl, or -more preferred- R1 is optionally substituted phenyl, wherein the optional substituents are selected from any of the previously defined substituents, but in particular the optional substituents are one or more
 25 substituents independently selected from halogen, cyano, (1-4C)alkyl,

(1-4C)alkoxy, trifluoromethyl and trifluoromethoxy. In highly preferred embodiments, R1 is 4Cl-phenyl or 4CF₃-phenyl.

In an embodiment of the invention, R2 is H or one or more substituents independently selected from methyl, methoxy, chloro or fluoro. In a preferred embodiment, R2 is H or R2 represents one methyl, one methoxy, one chloro, one

chloro, or one or two fluoro atoms.

In embodiments of the invention, wherein X is CR₃, R₃ is preferably H or methyl and in particular, R₃ is H.

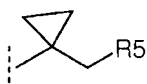
Further, in an embodiment of the invention, Z is the linking group -W-(CH₂)_n-T-, the meaning of which is selected from a bond, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NH-, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CCH₃-O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S-, -S-CH₂-, -CH₂-SO₂-, -SO₂-CH₂-, -CH₂-NH-, -NH-CH₂-, and trans-cyclopropylene. In preferred embodiments, Z is -O-, -CH₂-O- or trans-cyclopropylene. In particular, Z is -CH₂-O-.

The term halogen refers to fluoro, chloro, bromo, or iodo. Preferred halogens are fluoro and chloro, and in particular chloro.

The term (1-4C)alkyl means a branched or unbranched alkyl group having 1-4 carbon atoms, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl and butyl. A preferred alkyl group is methyl.

The term (1-4C)alkoxy means an alkoxy group having 1-4 carbon atoms, wherein the alkyl moiety is as defined above. A preferred alkoxy group is methoxy.

The terms (1-4C)alkylene and (C_n-alkylene) mean a branched or unbranched alkylene group having 1-4 or n carbon atoms, respectively, for example methylene, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CHCH₃CH₂-, and the like. In the definition of R₄ which is (1-4C)alkylene-R₅, one or more carbon atoms in the alkylene group may (amongst others) independently be substituted with (CH₂)₂ to form a

cyclopropyl moiety, meaning to form a R₄ group such as 

The term (2-4C)alkynyl means a branched or unbranched alkynyl group having 2-4 carbon atoms, wherein the triple bond may be present at different positions in the group, for example ethynyl, propargyl, 1-butynyl, 2-butynyl, etc.

The term (3-6C)cycloalkyl means a cyclic alkyl group having 3-6 carbon atoms, thus cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl. Preferred are cyclopentyl and cyclohexyl.

The term (4-6C)cycloalkenyl means a cyclic alkenyl group having 4-6 carbon atoms and comprising one or two double bonds, for example cyclohexenyl.

The term (3-6C)cycloalkylene means a cyclic alkyl group having two attachment points. Preferred is 1,3-cyclobutylene, having the structure



The term (8-10C)bicyclic group means a fused ring system of two groups selected from aromatic and non-aromatic ring structures having together 8-10 carbon atoms, for example the indane group.

With reference to substituents, the term "independently" means that the substituents may be the same or different from each other in the same molecule.

The compounds of the invention may suitably be prepared by methods available in the art, and as illustrated in the experimental section of this description.

The compounds of the present invention may contain one or more asymmetric centers and can thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. Additional asymmetric centers may be present depending upon the nature of the various substituents on the molecule. Each such asymmetric center will independently produce two optical isomers and it is intended that all of the possible optical isomers and diastereomers in mixtures and as pure or partially purified compounds are included within the ambit of this invention. The present invention is meant to comprehend all such isomeric forms of these compounds. The independent syntheses of these diastereomers or their chromatographic separations may be achieved as known in the art by appropriate modification of the methodology disclosed herein. Their absolute stereochemistry may be determined by the x-ray crystallography of crystalline products or crystalline intermediates which are derivatized, if necessary, with a reagent containing an asymmetric center of known absolute configuration. If desired, racemic mixtures of the compounds may be separated so that the individual enantiomers are isolated. The separation can be carried out by methods well known in the art,

such as the coupling of a racemic mixture of compounds to an enantiomerically pure compound to form a diastereomeric mixture, followed by separation of the individual diastereomers by standard methods, such as fractional crystallization or chromatography.

- 5 Compounds may exist as polymorphs and as such are intended to be included in the present invention. In addition, compounds may form solvates with water (i.e., hydrates) or common organic solvents, and such solvates are also intended to be encompassed within the scope of this invention.

- 10 Isotopically-labeled compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, including compounds of formula (I) isotopically-labeled to be detectable by PET or SPECT, also fall within the scope of the invention. The same applies to compounds of formula (I) labeled with [¹³C]-, [¹⁴C]-, [³H]-, [¹⁸F]-, [¹²⁵I]- or other isotopically enriched atoms, suitable for receptor binding or metabolism studies.

- 15 The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to those salts that are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Pharmaceutically acceptable salts are well-known in the art. They can be prepared *in situ* when isolating and purifying the compounds of the invention, or
20 separately by reacting them with pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids, including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids.

The compounds of the invention may be administered enterally or parenterally.

- 25 The exact dose and regimen of these compounds and compositions thereof will be dependent on the biological activity of the compound *per se*, the age, weight and sex of the patient, the needs of the individual subject to whom the medicament is administered, the degree of affliction or need and the judgment of the medical practitioner. In general, parenteral administration requires lower dosages than
30 other methods of administration which are more dependent upon adsorption. However, the dosages for humans are preferably 0.001 – 10 mg per kg body weight. In general, enteral and parenteral dosages will be in the range of 0.1 to 1,000 mg per day of total active ingredients.

- Mixed with pharmaceutically suitable auxiliaries, *e.g.* as described in the
35 standard reference "Remington, The Science and Practice of Pharmacy" (21st

edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, see especially Part 5:

Pharmaceutical Manufacturing) the compounds may be compressed into solid dosage units, such as pills or tablets, or be processed into capsules or suppositories. By means of pharmaceutically suitable liquids the compounds can

5 also be applied in the form of a solution, suspension or emulsion.

For making dosage units, *e.g.* tablets, the use of conventional additives such as fillers, colorants, polymeric binders and the like, is contemplated. In general, any pharmaceutically suitable additive which does not interfere with the function of the active compounds can be used.

10 Suitable carriers with which the compounds of the invention can be administered include for instance lactose, starch, cellulose derivatives and the like, or mixtures thereof, used in suitable amounts. Compositions for intravenous administration may for example be solutions of the compounds of the invention in sterile isotonic aqueous buffer. Where necessary, the intravenous compositions may include for

15 instance solubilizing agents, stabilizing agents and/or a local anesthetic to ease the pain at the site of the injection.

Pharmaceutical compositions of the invention may be formulated for any route of administration and comprise at least one compound of the present invention and pharmaceutically acceptable salts thereof, with any pharmaceutically suitable

20 ingredient, excipient, carrier, adjuvant or vehicle.

By "pharmaceutically suitable" it is meant that the carrier, diluent or excipient must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

In an embodiment of the invention, a pharmaceutical pack or kit is provided

25 comprising one or more containers filled with one or more pharmaceutical compositions of the invention. Associated with such container(s) can be various written materials such as instructions for use, or a notice in the form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals products, which notice reflects approval by the agency of

30 manufacture, use, or sale for human or veterinary administration.

Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention pertains. Although methods and materials similar or

35 equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the

present invention, suitable methods and materials are described in this document.

LEGEND TO THE FIGURES

- 5 **Figure 1** Percentage of alternation of young and old C57BL/6J male mice in the T-maze with either vehicle (control groups) or compound of the invention (dose in mg/kg; p.o.)

- 10 The following examples are intended to further illustrate the invention in more detail.

Any novel intermediate as disclosed herein is a further embodiment of the present invention.

15 EXAMPLES

§1. ANALYTICAL METHODS

- Nuclear magnetic resonance** spectra (^1H NMR and ^{13}C NMR, APT) were
20 determined in the indicated solvent using a Bruker ARX 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) at 300 K, unless indicated otherwise. ^{19}F NMR and ^{13}C NMR experiments were carried out on a Varian Inova 500 spectrometer operating at 11.74 T (499.9 MHz for ^1H ; 125.7 MHz for ^{13}C ; 50.7 Mhz, 470.4 MHz for ^{19}F) using a 5 mm SW probe. The spectra were determined in deuterated chloroform or
25 DCM obtained from Cambridge Isotope Laboratories Ltd. Chemical shifts (δ) are given in ppm downfield from tetramethylsilane (^1H , ^{13}C) or CCl_3F (^{19}F). Coupling constants J are given in Hz. Peak shapes in the NMR spectra are indicated with the symbols 'q' (quartet), 'dq' (double quartet), 't' (triplet), 'dt' (double triplet), 'd' (doublet), 'dd' (double doublet), 's' (singlet), 'bs' (bs) and 'm' (multiplet). NH and
30 OH signals were identified after mixing the sample with a drop of D_2O .

Flash chromatography refers to purification using the indicated eluent and silica gel (either Acros: 0.030-0.075 mm or Merck silica gel 60: 0.040-0.063 mm).

- 35 **Column chromatography** was performed using silica gel 60 (0.063-0.200 mm, Merck).

Reactions were monitored by using **thin-layer chromatography** (TLC) on silica coated plastic sheets (Merck precoated silica gel 60 F254) with the indicated eluent. Spots were visualized by UV light (254 nm) or I₂.

5 **Melting points** were recorded on a Büchi B-545 melting point apparatus.

Liquid Chromatography- Mass Spectrometry (LC-MS):
- Method A.

10 The LC-MS system consists of a Waters 1525 µ-pump. The pump is connected to a Waters 2777 auto sampler.

The LC method is:

step	total time	flow (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% Water with 0.2% HCOOH

B= 100% ACN with 0.2% HCOOH

15

The auto sampler has a 10 ul injection loop; the injection volume is 10 µl. The auto sampler is connected to a Waters Sunfire C18 30*4.6 mm column with 2.5 um particles. The column is thermo stated at Room temperature +/- 23°C

20 The column is connected to a Waters 2996 PDA. The wavelength is scanned from 240 to 320 nm. The resolution is 1.2 nm and the sampling ate is 20 Hz. After the PDA the flow is split 1:1 and connected to a Waters 2424 ELSD.

The ELSD has the following parameters:

25 Gas pressure: 40 psi
Data rate 20 points/sec
Gain 500

Time constant 0.2 sec
Nebulizer mode cooling
Drift tube 50°C

- 5 The samples are also measured with a Waters ZQ mass detector.
The mass spectrometer has the following parameters:
Scan range: 117-900 Amu
Polarity: positive
Data format: centroid
- 10 Time per scan: 0.500 sec
Interscan time: 0.05 sec
Capillary 2.5 kV
Cone 25 V
Extractor 2 V
- 15 RF lens 0.5 V
Source Temp. 125°C
Desolvation Temp 400 °C
Cone gas 100 L/Hr
Desolvation Gas 800 L/Hr
- 20 LM 1 Resolution 15
HM 1 Resolution 15
Ion energy 0.5
Multiplier 500 V
- 25 The complete system is controlled by Masslynx 4.1.

- Method B.

- The LC-MS system consists of 2 Perkin Elmer series 200 micro pumps. The pumps are connected to each other by a 50 ul tee mixer. The mixer is connected
- 30 to the Gilson 215 auto sampler.

The LC method is:

step	total time	flow (ul/min)	A (%)	B (%)
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% Water with 0.1% HCOOH

B= 100% Acetonitril with 0.1% HCOOH

5

The auto sampler has a 2 ul injection loop. The auto sampler is connected to a Waters Sunfire C18 4.6x30 mm column with 2.5 μm particles. The column is thermo stated in a Perkin Elmer series 200 column oven at 23 °C. The column is connected to a Perkin Elmer 785 UV/VIS meter with a 2.7 ul flow cell. The wavelength is set to 254 nm. The UV meter is connected to a Sciex API 150EX mass spectrometer. The mass spectrometer has the following parameters:

10

Scan range: 100-900 Amu

Polarity: positive

Scan mode: profile

15

Resolution Q1: UNIT

Step size: 0.10 amu

Time per scan: 0.500 sec

NEB: 10

CUR: 10

20

IS: 5200

TEM: 325

DF: 30

FP: 225

EP: 10

25

The light scattering detector is connected to the Sciex API 150. The light scattering detector is a Polymer Labs PL-ELS 2100 operating at 70° C and 1.7 bar N₂ pressure.

The complete system is controlled by a Dell precision GX370 computer operating under Windows 2000.

The reported retention times in Table 1 (R_t) are for the peak in the Total Ion Current (TIC) chromatogram which showed the mass for $[M+H]^+$ within 0.5 amu
5 accuracy of the calculated exact MW and had an associated peak in the Evaporative Light Scattering (ELS) chromatogram with a relative area% (purity) of >85%.

§2. ABBREVIATIONS

10	ACE-Cl	1-Chloroethyl chloroformate
	9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane dimer
	CHCl ₃	Chloroform
	CH ₂ Cl ₂	Dichloromethane
	CH ₃ CN	Acetonitrile
15	CuBr ₂	Copper(II) bromide
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
	DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
	DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamine
	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
20	DMSO	Dimethyl sulfoxide
	Et ₃ N	Triethylamine
	Et ₂ O	Diethyl ether
	EtOH	Ethanol
	EtOAc	Ethyl acetate
25	HCl	Hydrogen chloride
	K ₂ CO ₃	Potassium carbonate
	KHCO ₃	Potassium bicarbonate
	KI	Potassium iodide
	KOH	Potassium hydroxide
30	KOtBu	Potassium <i>tert</i> -butoxide
	MeOH	Methanol
	NaBH ₄	Sodium borohydride
	NaHCO ₃	Sodium bicarbonate
	NaI	Sodium iodide
35	NaOH	Sodium hydroxide

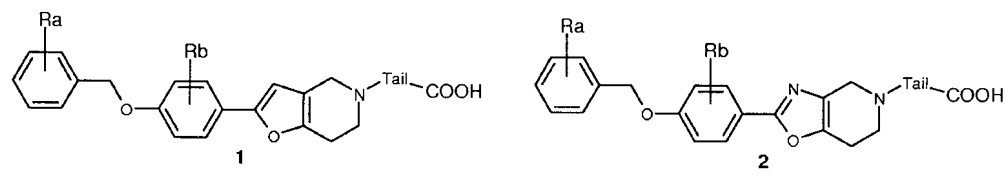
15

	NaOtBu	Sodium <i>tert</i> -butoxide
	Na ₂ SO ₄	Sodium sulfate
	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
	iPr ₂ O	Diisopropyl ether
5	RT	Room Temperature
	SiO ₂	Silica gel
	TFA	Trifluoroacetic acid
	THF	Tetrahydrofuran
	TMSCl	Chlorotrimethylsilane
10	TMSOTf	Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate

§3. GENERAL ASPECTS OF SYNTHESSES

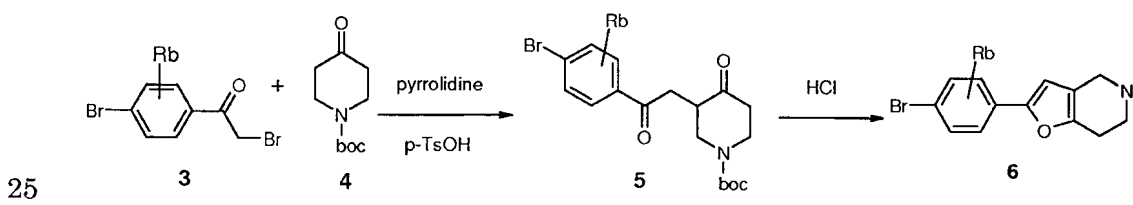
Suitable syntheses of claimed compounds are described below.

15



For the synthesis of compounds **1**, two routes are described in respectively Schemes 2 and 3. Both routes start with compound **6**, the synthesis of which is depicted in Scheme 1. Alpha alkylation of the pyrrolidine-enamine of **4** with alpha-bromo-acetophenones (**3**) -thereby introducing the Rb-group in the molecule- gives compound **5**. Subsequent ring-closure of **5** under acidic conditions yielded compound **6** in fair yields.

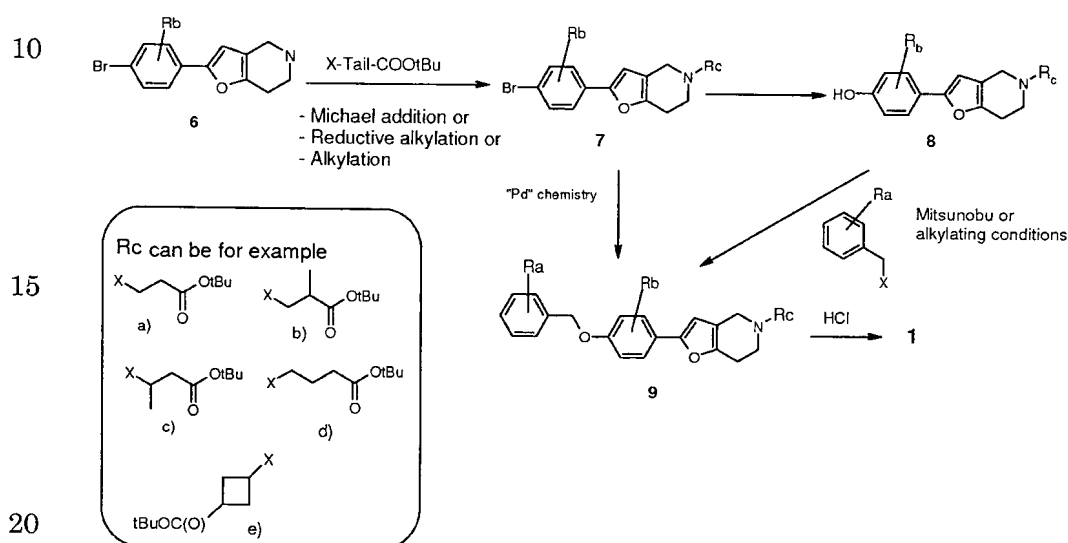
Scheme 1. Synthesis of key-intermediate **6**.



Route A (see Scheme 2) starts with the alkylation of the piperidine moiety in **6** by either a standard alkylation, reductive alkylation or Michael addition reaction to give the protected carboxylic acid compounds **7**. The benzyl ether moiety could be

introduced in two ways. Firstly, the bromine in **7** could be converted directly to the benzyl ether derivative **9** by a palladium catalyzed reaction. Additionally, bromide **7** can be converted to the phenol derivative **8** derivative *via* a palladium mediated reaction. Compound **8** can be converted to the desired benzyl ether derivatives **9** under phase transfer conditions with benzyl bromides or *via* a Mitsunobu reaction with benzyl alcohols. Finally, compounds **9** could be deprotected to give the end-products **1**.

Scheme 2. Route A to compounds **1**



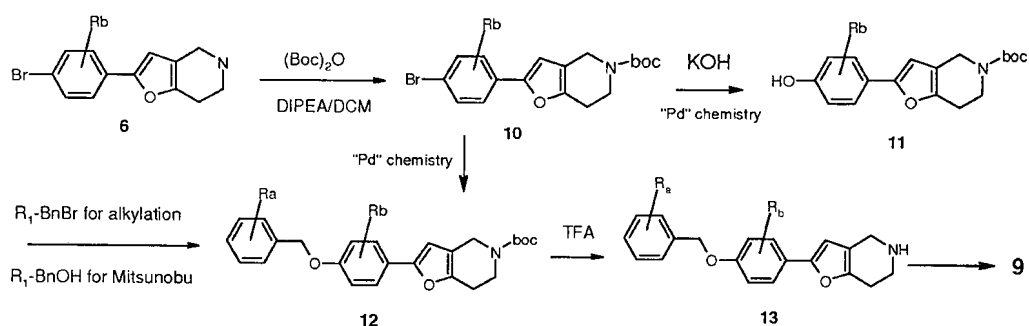
Alternatively, Route B (see Scheme 3) could be followed for the synthesis of compounds **1**. The piperidine in compound **6** was protected with a BOC group. Hereafter, first the benzyl ether moiety was introduced either *via* a direct

25

palladium mediated reaction of the bromine in **10** to **12** or *via* transforming the bromine to the phenol derivative **11**, which could be converted to **12** under alkylation or Mitsunobu conditions. Finally, compound **12** could be converted to **9** by acidic removal of the BOC group and subsequent introduction of the protected carboxylic acid tails.

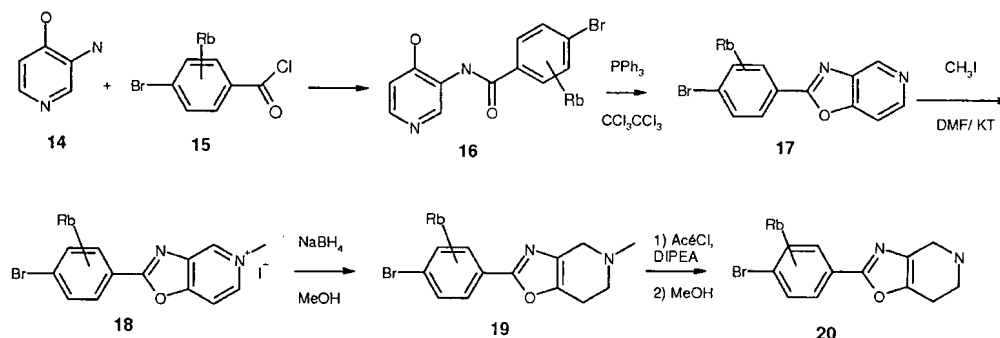
17

Scheme 3. Route B to compounds 1



For the synthesis of oxazolo-derivatives **2**, three routes were developed. The synthesis of key-intermediate **20** is depicted in Scheme 4. Acylation of commercially available **14** with a properly substituted benzoyl chloride (**15**) gave **16**, which was subsequently ring-closed to **17** by using triphenylphosphine and hexachloroethane. Methylation of the pyridine in **17** to the quaternary salt **18** and subsequent reduction of **18** with sodium borohydride yielded compound **19**. Compound **19** was demethylated with 1-chloroethyl chloroformate to furnish key-intermediate **20**.

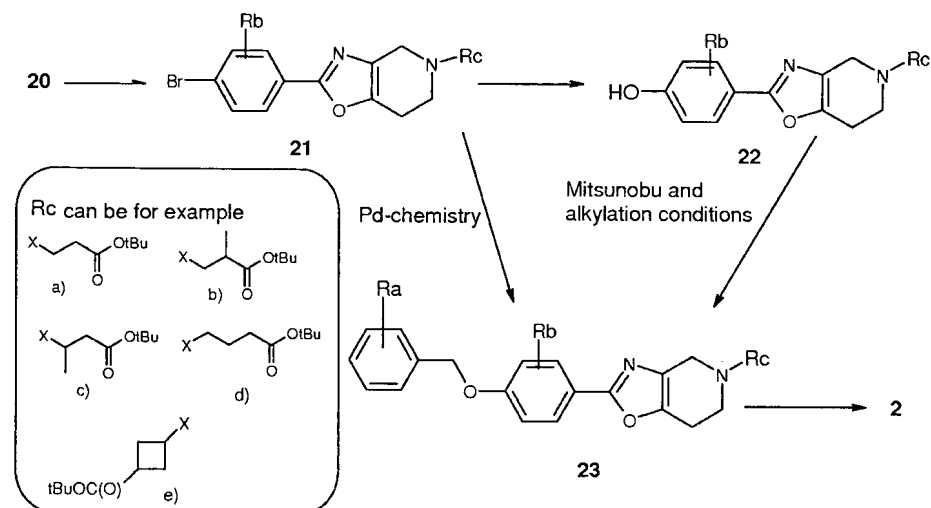
Scheme 4. Synthesis of compounds 20.



The first route (Route C) to compounds **2** is outlined in Scheme 5 and starts from compound **20**. In a similar fashion as described for the synthesis of compounds **7** in the furanyl series, the t-butyl protected carboxylic acid tails could be introduced in **20** to give **21**. Starting from **21**, the benzyl ether derivatives **23** could be prepared by either a direct palladium mediated coupling (**21** to **23**) with benzyl alcohols or by first transforming the bromide in **21** to phenol **22** and subsequent benzylation of **22** (to **23**) under phase transfer or Mitsunobu

conditions. Finally, acidic deprotection of the carboxylic acid in **23** yielded compounds **2**.

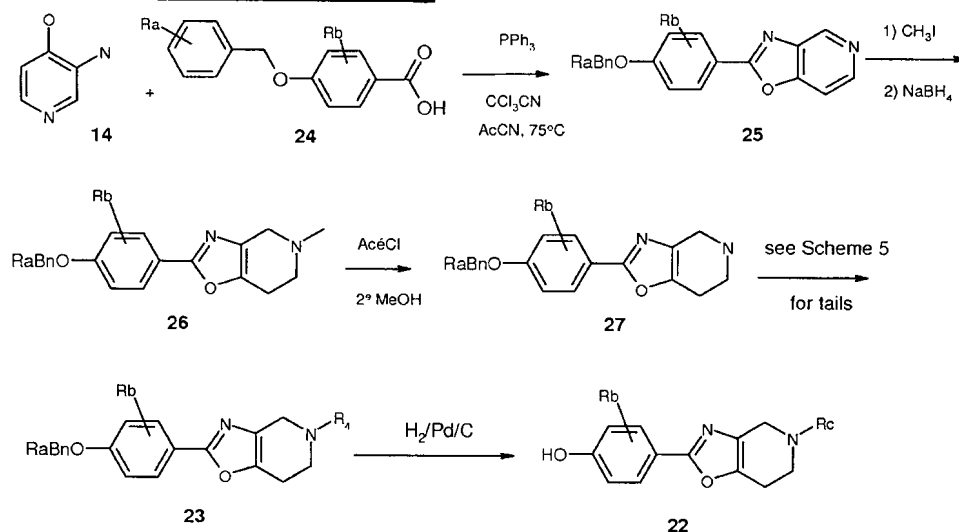
Scheme 5. Route C to compounds **2**.



5

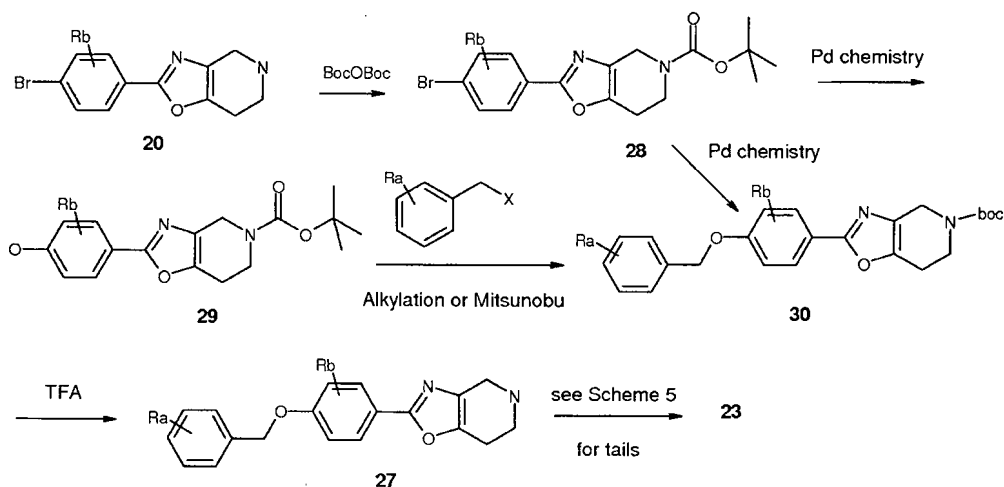
Alternatively, route D could be followed as depicted in Scheme 6. Compounds **25** could be prepared starting from **14** and a properly substituted 4-benzyloxy-benzoic acid derivative (**24**) under the influence of triphenylphosphine and trichloroacetonitril. Compound **25** could be converted to the benzyloxy-derivatives **23** in a similar fashion as described above in Schemes 4 and 5 for the synthesis of compounds **21**. Thus, methylation of **25** and subsequent reduction with NaBH_4 gave **26**, which was demethylated with ACE-Cl to give **27**. Finally, the tails were introduced in **27** to give compound **23**. From here, the t-butyl group in **23** could be removed under acidic conditions to give compound **2**. On the other hand, the benzyl in **23** can be removed by hydrogenation to give phenol derivatives **22**.

Scheme 6. Route D to compounds 2.

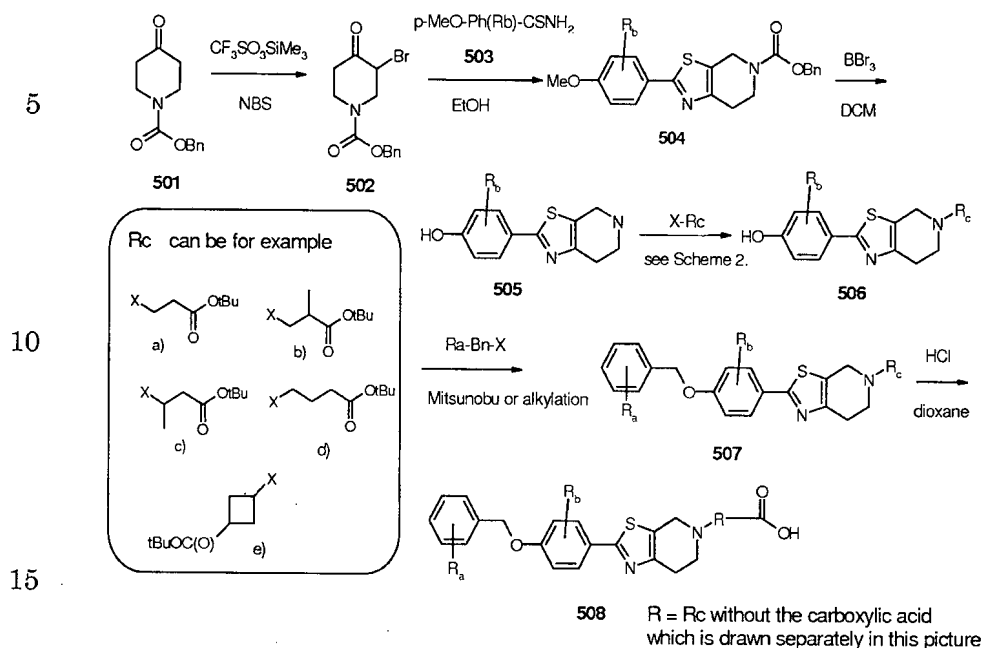


And finally, the third route (Route E) to compounds 2 is depicted in Scheme 7. Compound 20 was protected with a t-butyloxycarbonyl group to give 28, which could be converted to the corresponding phenol (29) under standard palladium conditions. Alkylation of 29 under phase transfer or Mitsunobu conditions gave 30. On the other hand, compound 30 could also be obtained directly from the bromide 28 under palladium chemistry conditions. Acidic removal of the BOC group in 30 resulted in the formation of compound 27, which could be alkylated to 23 as described in Scheme 5.

Scheme 7. Route E for the synthesis of compounds 2

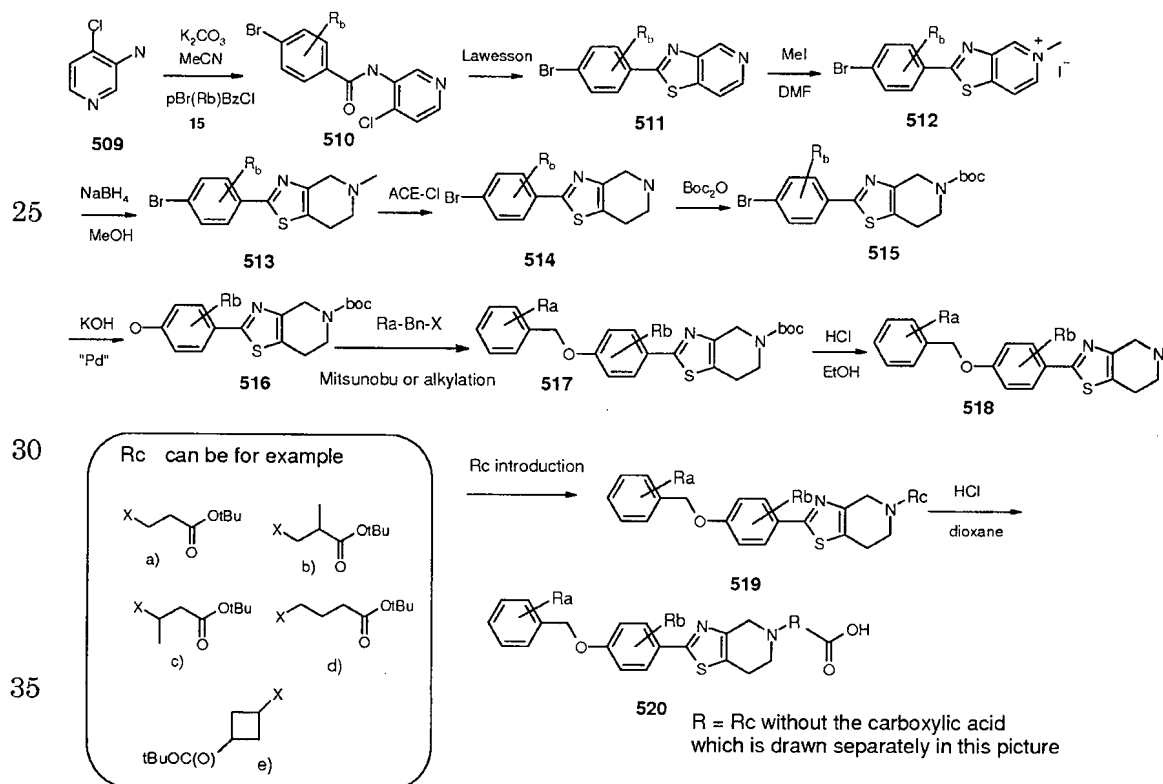


Scheme 8.



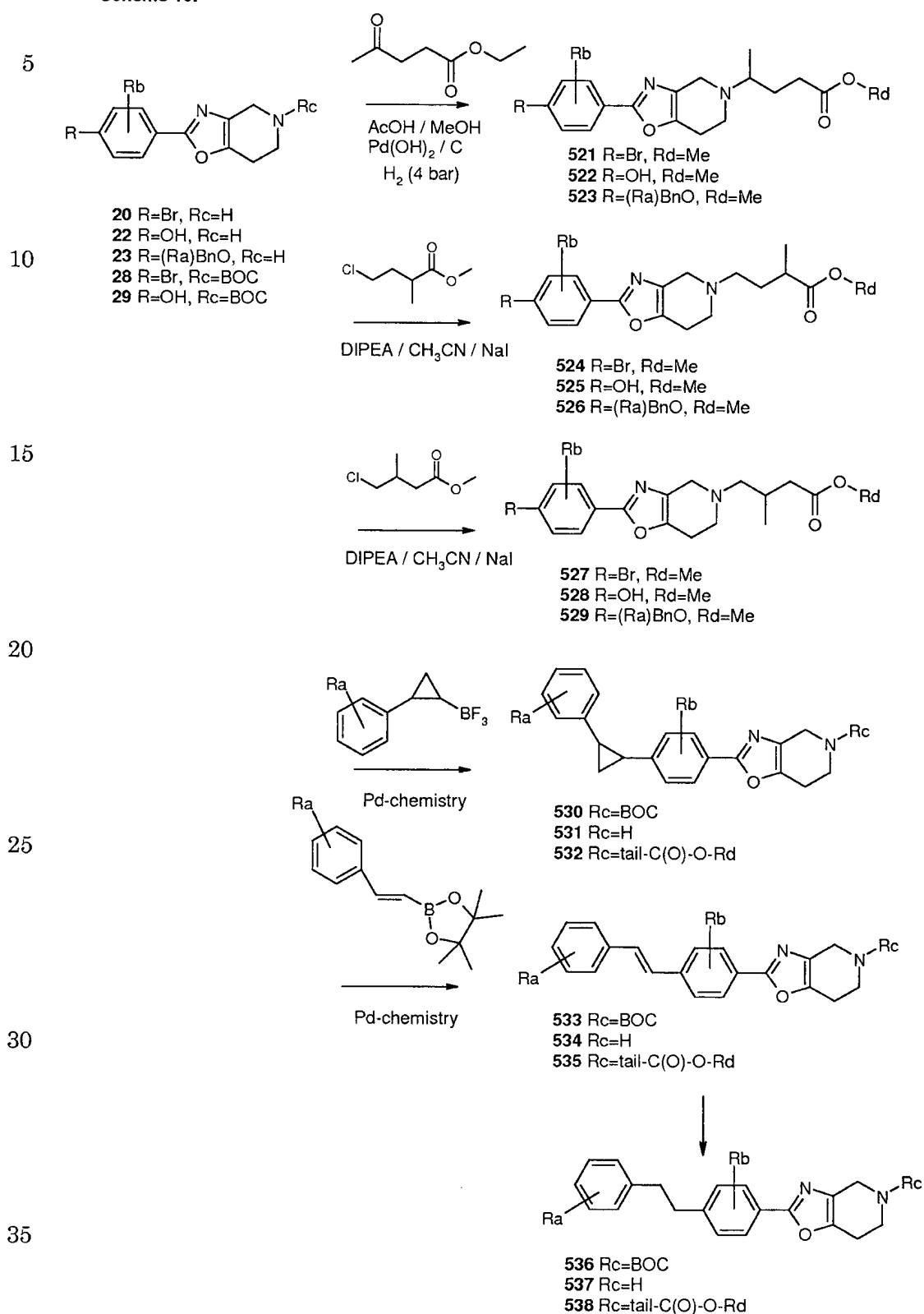
Thiazolo derivatives **508** and **520** were synthesized as described in Scheme 8 and 9. Adjustments of R-groups in the reagents leads to the introduction of Ra, Rb and Rc.

Scheme 9.



The synthetic route towards a number of alternative tails and linkers is depicted in Scheme 10.

Scheme 10.



For those skilled in the art, it is clear that the choice for a certain route can be based on the availability of the reagents. In addition, the routes B, D and E are very suitable for the introduction of diversity in the Rc-tail part of compounds 1 and 2. Routes A and C have the introduction of the Ra-Bn moiety in the last part of the synthesis which makes it more suitable for exploring diversity in that part of the molecule.

§4. SYNTHESSES OF INTERMEDIATES

10 **General procedure for the synthesis of compounds 5.** To a solution of 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid t-butyl ester in toluene (2ml/mmol) was added a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid mono hydrate (0.1eq) and pyrrolidine (4eq). The mixture was heated to reflux under Dean Stark conditions for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the
15 residuc was redissolved in toluene. To this solution was added slowly (in 25 minutes) a solution of a properly substituted 2-bromo-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone (1.05eq) in toluene/DCM (2ml/mmol, ½, v/v). The mixture was stirred overnight at room temperature and the resulting white slurry was poured out into water. The water layer was extracted with DCM (3 times) and the combined
20 organic layers were dried (MgSO₄) and subsequently concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by silica gel chromatography giving compound 5 in a yield of 50-90%.

General procedure for the synthesis of compounds 6. Compound 5 was
25 suspended in concentrated hydrochloric acid (10eq, 12N). The mixture was heated (in steps of 10°C per 30 minutes) to 80°C. The mixture starts to foam heavily, so allow enough volume in the starting reaction vessel. After 45 minutes, the mixture was cooled to 0°C and neutralized with 50wt% solution of NaOH (exothermic). After stirring overnight at room temperature, the resulting solid
30 material was collected by filtration and washed with 0.1M NaOH. The light brown material was purified by Soxhlet extraction in EtOAc giving 6 as beige solid which was used in the next step without further purification.

General procedure for the introduction of the protected carboxylic acid tails (7).
35

a) introduction of the propionic acid t-butyl ester. Compound **6** was suspended in methanol (4ml/mmol) and DIPEA was added (1.05 eq). To the mixture was added t-butyl acrylate (1.2eq) and the mixture was refluxed for 16 hrs. Conversion was checked by TLC analysis. The solvents were evaporated and the residue was
5 redissolved in EtOAc and extracted with a 5% solution of NaHCO₃. The organic layer was dried (MgSO₄), concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to give pure **7a**.

b) Introduction of the 2-methyl-propionic acid t-butyl ester. Compound **6** was suspended in DMF (6ml/mmol). To this suspension was added 1,8-
10 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (3eq) and t-butyl methacrylate (2eq). The mixture was heated at 125°C for 16-100hrs. The solution was cooled and 5% NaHCO₃ was added (15ml/mmol) and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water (4x), dried on MgSO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to give pure **7b**.

c) Introduction of the 3-butyric acid t-butyl ester. Compound **6** was suspended in 1,2-dichloroethane (6ml/mmol). To this suspension was added t-butylacetoacetate (1eq) and sodium triacetoxy borohydride (1.4eq). The mixture was stirred at room temperature for 16hrs. If the reaction was not complete, another portion of t-butylacetoacetate (1eq) and sodium triacetoxy borohydride (1.4eq) was added. To
20 the solution was added 5% NaHCO₃ (15ml/mmol) and the mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were dried on Na₂SO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to furnish pure **7c**.

d) Introduction of the 4-butyric acid t-butyl ester. Compound **6** was suspended
25 in acetonitril (3ml/mmol). To this suspension was added potassium carbonate (2eq), t-butyl 4-bromo-butanoate (1.1eq) and potassium iodide (1.1 eq). The mixture was stirred at room temperature for 16hrs after which time TLC analysis revealed complete reaction. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc, washed with 5% NaHCO₃ (15ml/mmol). The
30 organic layer was dried on Na₂SO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to yield **7d**.

General procedure for the introduction of the benzyl ether moiety in 7 to compound 9. A solution of compound **7**, the properly substituted benzyl
35 alcohol (1.1eq), palladium(II) acetate (0.02eq), 2-dit-butylphosphino-3,4,5,6-

tertamethyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (0.02eq), cesium carbonate (1.5eq) in degassed toluene (4ml/mmol) was heated at 75°C for 16 hrs. Conversion was checked by TLC analysis. The solution was cooled to room temperature, diluted with DCM, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound 9 in yields varying from 30-80%.

General procedure for the conversion of the bromine derivatives 7 to the phenol derivatives 8. Compound 7 was dissolved in toluene (8mmol/mmol) and to the solution was added potassium hydroxide (2eq, 11.7N) and the solution was degassed. To the solution was added 2-dit-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.06eq) and tris-(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (0.03eq). The mixture was stirred at 60°C for 1.25hrs. The mixture was allowed to reach room temperature, diluted with EtOAc and washed with 5% NaHCO₃ solution (10ml/mmol). The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound 8 in yields varying from 25-85%.

General procedure for the conversion of the phenol 8 to benzyl ethers 9.
Method A) Compound 8 was dissolved in DCM/water, 2/1, v/v (4ml/mmol) and to this solution was added sodium hydroxide (2N, 3eq). To this mixture were added tetrabutylammonium bromide (0.1eq) and the properly substituted benzyl bromide (1.1eq). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature after which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was diluted with DCM (15ml/mmol), the layers were separated and the water layer was extracted with DCM. The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound pure 9 in yields varying from 80-90%.
Method B) Compound 8 was dissolved in N,N'-dimethylacetamide (4ml/mmol) and to this solution was added triphenylphosphine (1.25eq) and diisopropyl azodicarboxylate (1.25eq) and the properly substituted benzyl alcohol (1.2eq). The mixture was stirred at room temperature for 16hrs after which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was diluted with diethyl ether and washed with water (3x). The combined organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound 9 in yields varying from 70-90%.

General procedure for the acidic deprotection of compounds 9 to 1.

Compound 9 was dissolved in a solution of HCl in 1,4-dioxan (4N, 45eq) and the mixture was stirred at room temperature for 24 hrs. Heating at 50°C was applied
5 when needed to push the reaction to completion. The solvents were evaporated and diisopropyl ether was added to precipitate the product. The white solid material was filtered and dried *in vacuo* to give compound 1 in a yield varying from 80-100%.

10 **General procedure for the synthesis of the BOC protected derivatives of**

6. To a suspension of compound 6 in DCM (6ml/mmol) were added DIPEA (1eq), dimethylamino pyridine (DMAP, 0.05eq) and di-t-butyl dicarbonate (1.1eq). The mixture was stirred at room temperature for 16hrs after which time TLC
15 analysis revealed complete reaction. The reaction mixture was washed with 5% ag. NaHCO₃ solution and the resulting water layers were extracted with DCM. The combined organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound 10 in yields varying from 70-90%.

20 **General procedure for the synthesis of compounds 11.** Compound 10 was dissolved in 1,4-dioxan/water, 1/1, v/v (2ml/mmol) and to the solution was added potassium hydroxide (4eq, 11.7N) and the solution was degassed. To the solution was added 2-dit-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.04eq) and tris-(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (0.02eq). The mixture was stirred at 80°C
25 for 16hrs. The mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc, acidified to pH 6 with 0.1N HCl and extracted with EtOAc. The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give pure compound 11 in yields varying from 60-95%.

30

General procedure for the synthesis of the benzyl ether derivatives 12.

Method A) Compound 11 was dissolved in DCM/water, 2/1, v/v (4ml/mmol) and to this solution was added sodium hydroxide (2N, 3 eq). To this mixture were added tetrabutylammonium bromide (0.1eq) and the properly substituted benzyl
35 bromide (1.1eq). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature after

- which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was diluted with DCM (15ml/mmol), the layers were separated and the water layer was extracted with DCM. The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound **12** in yields varying from 80-90%.
- Method B) Compound **11** was dissolved in N,N'-dimethylacetamide (4ml/mmol) and to this solution was added triphenylphosphine (1.25eq), diisopropyl azodicarboxylate (DIAD, 1.25eq) and a properly substituted benzyl alcohol (1.2eq). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature after which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was diluted with diethyl ether and washed with water (3x). The combined organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound **12** in yields varying from 70-90%.
- Method C) Compound **10** was dissolved in toluene (8mmol/mmol) and to the solution was added potassium hydroxide (2eq, 11.7N) and the solution was degassed. To the solution was added properly substituted benzyl bromide (1.1eq), 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.06eq) and tris-(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (0.03eq). The mixture was stirred at 60°C for 1.25hrs. The mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc and washed with 5% NaHCO₃ solution (10ml/mmol). The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound **12** in yields varying from 30-80%.
- 25 General procedure for the deprotection of compounds 12 to 13.**
- Compound **12** was dissolved in DCM (10ml/mmol) and trifluoroacetic acid (10eq) was added. The solution was refluxed for 16hrs after which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was neutralized with 5% aq. NaHCO₃. The mixture was extracted with DCM (3x) and the combined organic layers were washed with brine, dried on Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give compound **13** which was used in the next step without further purification.
- 30**

General procedure for the introduction of the protected carboxylic acid tails (9) starting from compound 13.

a) introduction of the propionic acid t-butyl ester. Compound **13** was suspended in methanol (4ml/mmol) and DIPEA was added (1.05eq). To the mixture was added 1.2eq of t-butyl acrylate and the mixture was refluxed for 16 hrs. Conversion was checked by TLC analysis. The solvents were evaporated and the residue was
5 redissolved in EtOAc and extracted with a 5% solution of NaHCO₃. The organic layer was dried (MgSO₄), concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to give pure **9a**.

b) Introduction of the 2-methyl-propionic acid t-butyl ester. To a solution of compound **13** in DMF (6ml/mmol) in a pyrex bottle was added 1,8-
10 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (3eq) and t-butyl-methacrylate (2eq). The mixture was heated at 125°C for 100hrs. The solution was cooled and 5% NaHCO₃ was added (15ml/mmol) and extracted with diethyl ether/EtOAc, 1/1, v/v. The organic layer was washed with water (4x), dried on MgSO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to give pure **9b**.

c) Introduction of the 3-butyric acid t-butyl ester. Compound **13** was suspended in 1,2-dichloroethane (6ml/mmol). To this suspension was added t-butylacetoacetate (1eq) and sodium triacetoxy borohydride (1.4eq). The mixture was stirred at room temperature for 16hrs. If the reaction was not complete, another portion of t-butylacetoacetate (1eq) and sodium triacetoxy borohydride (1.4eq) was added.
20 After complete reaction, the solution was diluted with 5% NaHCO₃ (15ml/mmol) and the mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were dried on Na₂SO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to furnish pure compound **9c**.

d) Introduction of the 4-butyric acid t-butyl ester. Compound **13** was suspended
25 in acetonitril (3ml/mmol). To this suspension were added potassium carbonate (2eq), t-butyl 4-bromo-butanoate (1.1eq) and potassium iodide (1.1eq). The mixture was heated at room temperature for 16hrs after which time TLC analysis revealed complete reaction. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc, washed with 5% NaHCO₃ (15ml/mmol). The
30 organic layer was dried on Na₂SO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to yield compound **9d**.

General procedure for the synthesis of 2-(4-Bromo-phenyl)-oxazolo[4,5-c]pyridine **17**. To a cooled (0°C) suspension of commercially available 4-hydroxy-
35 3-amino-pyridine in DCM (**14**, 6ml/mmol) was added triethyl amine (1.25eq) and

a solution of properly substituted benzoyl chloride **15** (1eq, 0.3M in DCM). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and the mixture was stirred for 16 to 64hrs after which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was filtered, washed with DCM and ether to furnish **16** as a solid material (50-80% yield) which was used in the next step without further purification. Hexachloroethane (2.5eq) was dissolved in DCM and triphenyl phosphine (3eq) and triethyl amine (8eq) was added. The mixture was stirred for 10 minutes at room temperature and compound **16** was added slowly in 5 equal portions. The mixture was stirred at room temperature for 64 hrs after which time TLC analysis (DCM/MeOH, 97/3, v/v) revealed complete reaction. The solution was concentrated and the residue was suspended in DCM. The mixture was filtered and the residue washed with DCM and diethyl ether to give **17** in a yield of 30-80%.

15 General procedure for the synthesis of compounds 19. To a solution of compound **17** in DMF was added iodomethane (4eq) and the mixture was stirred for 16hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was stirred in EtOAc to give **18** as a white solid. Compound **18** was dissolved in methanol (10ml/mmol) and the solution was cooled to 0°C. Sodium borohydride (2eq) was added and the mixture was stirred at 0°C for 2 hrs after which time it was allowed to reach room temperature and stirring was continued for 16 hrs. Water was added (1ml/mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes. The mixture was co-evaporated with acetonitril and the residue was purified by silica gel column chromatography to yield compound **19** in 50-90%.

25 General procedure for the synthesis of compounds 20. To a cooled (0°C) solution of compound **19** in 1,2-dichloroethane (10ml/mmol) was added DIPEA (2eq). At 0°C 1-chloroethyl chloroformate (3eq) was added and the mixture was stirred for 10 minutes at 0°C after which time the temperature was raised to reflux temperature. After 2hrs, the mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in methanol (10ml/mmol). The solution was stirred for 48hrs at room temperature. Removal of the solvent resulted in the isolation of compound **20** in a yield of 70-90%.

General procedure for the synthesis of compounds 21.

a) introduction of the propionic acid t-butyl ester.

Compound **20** was suspended in methanol (10ml/mmol) and DIPEA was added
5 (2.05 eg). To the mixture was added 1.2eg of t-butyl acrylate and the mixture was
refluxed for 16 to 120hrs. Conversion was checked by TLC analysis and when
needed additional reagents were added to push the reaction to completion. The
solvents were evaporated and the residue was redissolved in EtOAc and
extracted with a 5% solution of NaHCO₃. The organic layer was dried (MgSO₄),
10 concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column
chromatography to give **21a** in yields varying from 50-90%

b) Introduction of the 2-methyl-propionic acid t-butyl ester.

To a solution of compound **20** in DMF (6ml/mmol) was added 1,8-
diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU, 3eg) and t-butylmethacrylate (5eq). The
15 mixture was heated at 125°C for 100hrs. The solution was cooled and 5%
NaHCO₃ was added (15ml/mmol) and extracted with diethyl ether/EtOAc, 1/1,
v/v. The organic layer was washed with water (4x), dried on MgSO₄, concentrated
in vacuo and the residue was purified by silica gel column chromatography to
give pure **21b**.

20 **c) Introduction of the 3-butyric acid t-butyl ester.**

Compound **20** was suspended in 1,2-dichloroethane (8ml/mmol). To this
suspension were added t-butylacetoacetate (1.4eq), acetic acid (1eg) and sodium
triaceoxy borohydride (1.8eq). The mixture was stirred at room temperature for
16hrs. If the reaction was not complete, another portion of t-butylacetoacetate
25 (1eq) and sodium triaceoxy borohydride (1.4eq) was added. After complete
reaction, the solution was diluted with 5% NaHCO₃ (15ml/mmol) and the
mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were dried on
Na₂SO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column
chromatography to furnish pure compound **21c**.

30 **d) Introduction of the 4-butyric acid t-butyl ester.**

Compound **20** was suspended in DMF (5ml/mmol). To this suspension was added
potassium carbonate (3eq) and t-butyl 4-bromobutanoate (3eq). The mixture was
heated at 80°C for 16hrs after which time TLC analysis revealed complete
reaction. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by
35 silica gel column chromatography to yield **21d**.

General procedure for the synthesis of compounds 22. Compound 21 was dissolved in acetonitril (25mmol/mmol) and to the solution was added powdered potassium hydroxide (2eq) and the solution was degassed. To the solution was added 2-dit-butylphosphino-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (0.06eq) and tris-(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (0.03eq). The mixture was stirred at 60°C for 4hrs. The mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM and washed with 0.1M HCl and water. The water layers were extracted with DCM and the combined organic layers was dried on MgSO₄. Compound 22 was obtained after silica gel column chromatography in yields varying from 30-70%.

General procedure for the introduction of the benzyl ether moiety in 21 to compound 23. A solution of compound 21, the properly substituted benzyl alcohol (2eq), palladium(II) acetate (0.02eq), 2-dit-butylphosphino-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (0.02eq), cesium carbonate (1.5eq) in degassed toluene (3ml/mmol) was heated at 75°C for 16 hrs. Conversion was checked by TLC analysis. The solution was cooled to room temperature, diluted with DCM, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound pure 23 in yields varying from 30-80%.

General procedure for the conversion of the phenol 22 to benzyl ethers 23.

Method A) Compound 22 was dissolved in DCM/water, 2/1, v/v (4ml/mmol) and to this solution was added sodium hydroxide (2N, 3 eq). To this mixture were added tetrabutylammonium bromide (0.1eq) and a properly substituted benzyl bromide (1.1eq). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature after which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was diluted with DCM (15ml/mmol), the layers were separated and the water layer was extracted with DCM. The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound pure 23 in yields varying from 80-90%.

Method B) Compound 22 was dissolved in dry DCM (15ml/mmol) and to this solution were added triphenylphosphine (1.8eq) and the properly substituted

benzyl alcohol (1.8eq). To this mixture was added diisopropyl azodicarboxylate (1.8eq) and the mixture was stirred for 16hrs at room temperature after which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound pure **23** in yields varying from 70-90%.

Method C) PS-TBD (3.7 eq.) resin was incubated with a solution of **22** (1.1eq) in 1 mL of acetonitril for 1.5h at 50 °C. Thereafter, the properly substituted benzyl bromide (1.10 eq.) in acetonitril was added. Subsequently, the reaction mixture was shaken and heated at 75 °C for 16hrs. Next, the solvent was removed by filtration and the resin was washed with 3 x 2.5 mL ACN. The combined organics were concentrated *in vacuo*, followed by flash column chromatography on silica to give compound **23** in yields varying from 60-95%.

General procedure for the deprotection of 23 to compounds 2. Compound **23** was dissolved in a solution of HCl in 1,4-dioxan (4N, 100eq) and the mixture was stirred for 16 hrs at room temperature. Heating at 50°C was applied when needed to push the reaction to completion. The solvents were evaporated and diisopropyl ether was added to precipitate the product. The white solid material was filtered and dried *in vacuo* to give compound **2** in a yield varying from 70-100%.

General procedure for the synthesis of compounds 25. To a cooled (0°C) suspension of commercially available 4-hydroxy-3-amino-pyridine (**14**) in acetonitril (15ml/mmol) was added a properly substituted 4-benzyloxy-benzoic acid (**24**, 1eq), triphenylphosphine (3eq) and trichloroacetonitril (3eq). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and the mixture was stirred for 16 to 64hrs at 80°C. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residues was dissolved in DCM and washed with 2N NaOH (3x). The combined water layers were extracted with DCM and the organic layers dried (Na₂SO₄) to give crude **25** as oil which was used in the next step without further purification.

General procedure for the synthesis of compounds 26. To a solution of compound **25** in DMF (5ml/mmol) was added iodomethane (4eq) and the mixture was stirred for 16hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was stirred in EtOAc to give the quaternary salt of **25** as a white solid. The crude

material was dissolved in methanol (10ml/mmol) and the solution was cooled to 0°C. Sodium borohydride (2.5eg) was added and the mixture was stirred at 0°C for 2 hrs after which time it was allowed to reach room temperature and stirring was continued for 16-64 hrs. Water was added (1ml/mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes. The mixture was concentrated *in vacuo*, the residues suspended in 2 N NaOH (5ml/mmol) and extracted with DCM (3x). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated to give crude **26** as a yellow solid which was used in the next step without further purification.

10 General procedure to compounds 27. To a cooled (0°C) solution of compound **26** in 1,2-dichloroethane (10ml/mmol) was added DIPEA (2eq) and 1-chloroethyl chloroformate (3eq) was added. The mixture was stirred for 10 minutes at 0°C after which time the temperature was raised to reflux temperature. After 4hrs, the mixture was allowed to reach room temperature and stirring was continued
15 for 16hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in methanol (10ml/mmol). The solution was stirred for 16-48hrs at room temperature. Removal of the solvent resulted in the isolation of crude **27** in an overall yield of 20-40% based on **25**.

20 General procedure for the introduction of the protected carboxylic acid tails (to 23) starting from compound 27.

a) introduction of the propionic acid t-butyl ester.

Compound **27** was suspended in methanol (4ml/mmol) and DIPEA was added (1.05 eg). To the mixture was added 1.2eg of t-butyl acrylate and the mixture was
25 refluxed for 16 hrs. Conversion was checked by TLC analysis. The solvents were evaporated and the residue was redissolved in EtOAc and extracted with a 5% solution of NaHCO₃. The organic layer was dried (MgSO₄), concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to give pure **23a**.

30 b) Introduction of the 2-methyl-propionic acid t-butyl ester.

To a solution of compound **27** in DMF (6ml/mmol) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (3eg) and t-butylmethacrylate (4eq). The mixture was heated at 125°C for 100hrs. The solution was cooled and 5% NaHCO₃ was added (15ml/mmol) and extracted with diethyl ether/EtOAc, 1/1, v/v. The organic

layer was washed with water (4x), dried on MgSO_4 , concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to give pure **23b**.

c) Introduction of the 3-butyric acid t-butyl ester.

Compound **27** was suspended in 1,2-dichloroethane (6ml/mmol). To this
5 suspension was added t-butylacetoacetate (1eq) and sodium triacetoxo
borohydride (1.4eq). The mixture was stirred at room temperature for 16hrs. If
the reaction was not complete, another portion of t-butylacetoacetate (1eq) and
sodium triacetoxo borohydride (1.4eq) was added. After complete reaction, the
solution was diluted with 5% NaHCO_3 (15ml/mmol) and the mixture was
10 extracted with DCM. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4 ,
concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column
chromatography to furnish pure compound **23c**.

d)) Introduction of the 4-butyric acid t-butyl ester.

Compound **27** was suspended in acetonitril (3ml/mmol). To this suspension was
15 added potassium carbonate (2eq), t-butyl 4-bromobutanoate (1.1eq) and
potassium iodide (1.1 eq). The mixture was heated at room temperature for 16hrs
after which time TLC analysis revealed complete reaction. The mixture was
concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc, washed with 5%
 NaHCO_3 (15ml/mmol). The organic layer was dried on Na_2SO_4 , concentrated *in*
20 *vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to yield
23d.

e)) Introduction of the 3-cyclobutanecarboxylic acid.

Compound **27** was suspended in 1,2-dichloroethane (20ml/mmol). To this
suspension was added 3-oxocyclobutanecarboxylic acid (1.3eq) and sodium
25 triacetoxo borohydride (1.6eq). The mixture was stirred at room temperature for
16hrs. If the reaction was not complete, another portion of 3-
oxocyclobutanecarboxylic acid (1.3eq) and sodium triacetoxo borohydride (1.6eq)
was added. After complete reaction, the solution was diluted with 5% NaHCO_3
(15ml/mmol) and the mixture was extracted with DCM. The combined organic
30 layers were dried on Na_2SO_4 , concentrated *in vacuo* and the residue was purified
by silica gel column chromatography to furnish pure compound **2e**.

General procedure for the hydrogenation of **23** to compound **22**. To a
solution of compound **23** in ethanol (10ml/mmol) was added palladium hydroxide
35 on carbon (20%, 0.22eq). Hydrogenation was started under atmospheric pressure

of hydrogen. Stirring was continued for 16hrs at room temperature. The mixture was filtered over Hyflo and the residue washed with ethanol. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give compound 22.

- 5 **General procedure for the synthesis of compounds 28.** To a suspension of compound 20 in DCM (6ml/mmol) were added DIPEA (1eq), dimethylamino pyridine (DMAP, 0.05eq) and di-t-butyl dicarbonate (1.1eq). The mixture was stirred at room temperature for 16hrs after which time TLC analysis revealed complete reaction. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was
10 purified by silica gel column chromatography to give compound pure 28 in yields varying from 70-90%.

- General procedure for the synthesis of compounds 29.** Compound 28 was dissolved in 1,4-dioxan/water, 1/1, v/v (10ml/mmol) and to the solution was added
15 potassium hydroxide (4eq, 11.7N) and the solution was degassed. To the solution was added 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.04eq) and tris-(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (0.02eq). The mixture was stirred at 80°C for 16hrs. The mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc, acidified to pH 6 with 0.1N HCl and extracted with EtOAc. The organic layers
20 were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound pure 29 in yields varying from 60-95%.

- General procedure for the synthesis of the benzyl ether derivatives 30.**
25 Method A) Compound 29 was dissolved in DCM/water, 2/1, v/v (4ml/mmol) and to this solution was added sodium hydroxide (2N, 3 eq). To this mixture was added tetrabutylammonium bromide (0.1eq) and the properly substituted benzyl bromide (1.1eq). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature after which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was diluted
30 with DCM (15ml/mmol), the layers were separated and the water layer was extracted with DCM. The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound pure 30 in yields varying from 80-90%.
Method B) Compound 29 was dissolved in N,N'-dimethylacetamide (4ml/mmol)
35 and to this solution was added triphenylphosphine (1.25eq), diisopropyl

azodicarboxylate (1.25eq) and a properly substituted benzyl alcohol (1.2eq). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature after which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was diluted with diethyl ether and washed with water (3x). The combined organic layers were dried on MgSO₄,
5 filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give compound pure **30** in yields varying from 70-90%.
Method C) Compound **28** was dissolved in toluene (8mmol/mmol) and to the solution was added potassium hydroxide (2eq, 11.7N) and the solution was degassed. To the solution was added properly substituted benzyl bromide (1.1eq),
10 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.06eq) and tris-(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (0.03eq). The mixture was stirred at 60°C for 1.25hrs. The mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc and washed with 5% NaHCO₃ solution (10ml/mmol). The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by
15 silica gel column chromatography to give compound pure **30** in yields varying from 30-80%.

General procedure for the deprotection of compounds 30 to 27.

Compound **30** was dissolved in DCM (10ml/mmol) and trifluoroacetic acid (6eq)
20 was added. The solution was refluxed for 16hrs after which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was neutralized with 5% aq. NaHCO₃. The mixture was extracted with DCM (3x) and the combined organic layers were washed with brine, dried on Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give compound **27** which was used in the next step without further purification.

25

§5. SYNTHESSES OF SPECIFIC COMPOUNDS

(See Table 1)

All furanyl derivatives from Table 1 could be prepared by following either route A
30 or B appropriate reagents. The following compounds are typical examples.

All oxazolo derivatives from Table 1 could be prepared by following either route C, D or E by choosing the appropriate reagents. The following compounds are typical examples.

44

3-[2-(4-Bromo-phenyl)-2-oxo-ethyl]-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid t-butyl ester (5, Rb=H). To a solution of 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid t-butyl ester (4, 104.1g, 522 mmol) in toluene (800ml) was added a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid mono hydrate (0.5g, 2.6 mmol) and pyrrolidine (172.8 ml, 2090mmol). The mixture was heated to reflux under Dean Stark conditions for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was redissolved in toluene (600ml). To this solution was added slowly (in 25 minutes) a solution of 2-bromo-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone (3, Rb=H, 145.2g, 522 mmol) in toluene/ DCM (900ml, 1/1, v/v). The mixture was stirred overnight at room temperature and the resulting white slurry was poured out in water (1.5L). The water layer was extracted with DCM (3x300ml) and the combined organic layers were dried (MgSO₄) and subsequently concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by silica gel chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 2/3, v/v to 100% diethyl ether) giving compound **5** (Rb=H, 166.6g, 87%) as a yellow solid. TLC analysis, R_f 0.3 in diethyl ether/petroleum ether, 1/1, v/v.

2-[4-Bromo-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-furo[3,2-c]pyridine (6, Rb=H). Compound **5** (Rb=H, 166g, 456 mmol) was suspended in concentrated hydrochloric acid (500ml, 12N, 6mol). The mixture was heated with 10°C per 30 minutes to 80°C. The mixture starts to foam heavily, so allow enough volume in the starting reaction vessel. After 45 minutes, the mixture was cooled to 0°C and neutralized with 50 wt% solution of NaOH (exothermic). After stirring overnight at room temperature, the resulting solid material was collected by filtration and washed with 250 ml 0.1M NaOH. The light brown material was purified by Soxhlet extraction in EtOAc giving **6** (Rb=H, 51g, 38%) as a beige solid which was used in the next step without further purification. LC-MS (Method A): R_t 1.19, [M+H]⁺ 278.

3-[2-(4-Bromo-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl]-propionic acid t-butyl ester (7a, Rb=H). Compound **6** (Rb=H, 1.46g, 5mmol) was suspended in methanol (30ml) and DIPEA was added (0.91ml, 1.05 eq). To the mixture was added t-butyl acrylate (0.88ml, 1.2eq) and the mixture was refluxed for 16 hrs. Conversion was checked by TLC analysis (diethyl ether/petroleum ether, 1/1, v/v). The solvents were evaporated and the residue was redissolved in

EtOAc and extracted with a 5% solution of NaHCO₃. The organic layer was dried (MgSO₄), concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 2/3 to 1/1, v/v) to give pure **7a** (Rb=H, 1.75g, 86%) as a white solid. LC-MS (Method A): Rt 1.38, [M+H] 407.

5

3-[2-(4-Hydroxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl]-propionic acid t-butyl ester (8a, Rb=H). Compound **7a** (Rb=H, 3.85g, 9.5mmol) was dissolved in toluene (80ml) and to the solution was added potassium hydroxide (2eq, 11.7N) and the solution was degassed. To the solution was added 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.24g, 0.57mmol, 0.06eq) and tris-(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (0.26g, 0.28mmol, 0.03eq). The mixture was stirred at 60°C for 1.25hrs. The mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc and washed with 5% NaHCO₃ solution (10ml/mmol). The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (diethyl ether/ petroleum ether, 1/1, v/v, Rf 0.1) to give pure compound **8a** (Rb=H, 1.86g, 57%) as a yellow solid. LC-MS (Method A): Rt 1.14, [M+H] 344.

3-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-propionic acid t-butyl ester (9a, Ra=2F, Rb=H). Compound **8a** (Rb=H, 1.24g, 3.61mmol) was dissolved in N,N-dimethylacetamide (10ml) and to this solution was added triphenylphosphine (1.33g, 5.06mmol, 1.4eq), diisopropyl azodicarboxylate (1ml, 5.05mmol, 1.4eq) and 2-fluorobenzyl alcohol (0.46ml, 4.33mmol, 1.2eq). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature after which time TLC analysis (diethyl ether, Rf 0.3) showed complete reaction. The mixture was diluted with diethyl ether and washed with water (3x). The combined organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 1/1, v/v to 2/1, v/v) to give compound pure **9a** (Ra=2F, Rb=H, 1.38g, 84%) as an oil. LC-MS (Method A): Rt 1.46, [M+H] 452.

3-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-propionic acid (33). Compound **9a** (Ra=2F, Rb=H, 1.38g, 3.1mmol) was dissolved in a solution of HCl in 1,4-dioxan (4N, 30ml) and the mixture was stirred for 2 hrs at 35°C. The solvents were evaporated and diisopropyl ether

35

(30ml) was added to precipitate the product as the hydrochloric acid salt. The white solid material was filtered and dried *in vacuo* to give compound **33** (0.75g, 54%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 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 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 10.7 - 11.5 (bs, 1 H), 12.3 - 13.2 (bs, 1 H); LC-MS (Method A): Rt 1.39, [M+H] 396.

2-(4-Bromo-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-carboxylic acid t-butyl ester 10 (Rb=H). To a suspension of compound **6** (Rb=H, 5g, 17mmol) in DCM (100ml) were added DIPEA (2.92ml, 1eq), DMAP (0.1g, 0.05eq) and di-*t*-butyl dicarbonate (4.1g, 18.8mmol, 1.1eq). The mixture was stirred at room temperature for 16hrs after which time TLC analysis (DCM, R_f 0.40) revealed complete reaction. The reaction mixture was washed with 5% ag. NaHCO₃ solution and the resulting water layers were extracted with DCM. The combined organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: 100% DCM) to give compound **10** (Rb=H, 5.99g, 92%) as an oil.

2-(4-Hydroxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-carboxylic acid t-butyl ester 11a (Rb=H). Compound **10** (Rb=H, 11.77g, 31mmol) was dissolved in 1,4-dioxan/water, 1/1, v/v (200ml) and to the solution was added potassium hydroxide (6.98g, 124.5mmol, 4eq) and the solution was degassed. To the solution was added 2-di-*t*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.53g, 1.24mmol, 0.04eq) and tris-(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (0.57g, 0.62mmol, 0.02eq). The mixture was stirred at 80°C for 16hrs. The mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc, acidified to pH 6 with 0.1N HCl and extracted with EtOAc. The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: DCM/MeOH, 1/0 to 99.5/0.5) to give compound **11** (Rb=H, 9g, 90%) as a white solid.

2-[4-(4-Chloro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-carboxylic acid t-butyl ester (12, Ra=4Cl, Rb=H). Compound **11a** (Rb=H, 2.0g, 6.34mmol) was dissolved in DCM/water, 2/1, v/v (30ml) and to this solution

was added sodium hydroxide (2N, 10ml). To this mixture was added tetrabutylammonium bromide (0.2g, 0.63mmol, 0.1eq) and 4-chlorobenzyl bromide (1.43g, 6.98mmol, 1.1eq). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature after which time TLC analysis (100% DCM, Rf 0.55) showed
5 complete reaction. The mixture was diluted with DCM (15ml/mmol), the layers were separated and the water layer was extracted with DCM. The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (DCM/petroleum ether, 3/1 to 1/0, v/v) to give compound **12** (Ra=4Cl, Rb=H, 2.3g, 82%) as a yellow oil. ¹H NMR (400
10 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-Chloro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine (13, Ra= 4Cl, Rb=H). Compound **12** (Ra=4Cl, Rb=H, 2.3g, 5.2mmol) was dissolved in
15 DCM (50ml) and trifluoroacetic acid (4ml, 10eq) was added. The solution was refluxed for 16hrs after which time TLC analysis (100% DCM, Rf 0.05) showed complete reaction. The mixture was neutralized with 5% aq. NaHCO₃. The mixture was extracted with DCM (3x) and the combined organic layers were washed with brine, dried on Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give crude **13**
20 (Ra=4Cl, Rb=H, 1.79g) which was used in the next step without further purification. LC-MS (Method A): Rt 1.49, [M+H]⁺ 340.

3-{2-[4-(4-Chloro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-2-methyl-propionic acid t-butyl ester (9b, Ra=4Cl, Rb=H). To a
25 solution of compound **13a** (0.25g, 0.74mmol) in DMF (5ml) in a 25ml pyrex bottle were added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.33ml, 2.21mmol) and t-butylmethacrylate (0.24ml, 1.47mmol). The mixture was heated at 140°C for 16hrs. The solution was cooled and 5% NaHCO₃ was added (10ml) and extracted with diethyl ether/EtOAc, 1/1, v/v. The organic layer was washed with water
30 (4x20ml), dried on MgSO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 9/1 to 4/1, v/v, Rf 0.65) to give pure **9b** (Ra=4Cl, Rb=H, 0.1g, 28%) as a colorless oil. LC-MS (Method A): Rt 1.88, [M+H]⁺ 482.

3-{2-[4-(4-Chloro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-2-methyl-propionic acid (77). Compound **9b** (Ra=4Cl, Rb=H, 0.12g, 0.25mmol) was dissolved in a solution of HCl in 1,4-dioxan (4N, 2.8ml) and the mixture was stirred for 16 hrs at room temperature. The solvent was evaporated and diisopropyl ether (30ml) was added to precipitate the product as the hydrochloric acid salt. The white solid material was filtered and dried *in vacuo* to give compound **77** (0.09g, 74%) as a white solid. ¹H NMR (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); ¹³C NMR (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 (Method A): Rt 1.56, [M+H] 426.

2-[4-(Benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-carboxylic acid t-butyl ester 12 (Ra=Rb=H). Compound **11** (Rb=H, 0.84g, 2.66mmol) was dissolved in DCM/water, 2/1, v/v (30ml) and to this solution was added sodium hydroxide (2N, 4.2ml). To this mixture was added tetrabutyl-ammonium bromide (0.09g, 0.27mmol, 0.1eq) and benzyl bromide (0.35ml, 2.93 mmol, 1.1eq). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature after which time TLC analysis (DCM/MeOH, 98/2, v/v, Rf 0.8) showed complete reaction. The mixture was diluted with DCM (100ml), the layers were separated and the water layer was extracted with DCM. The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (DCM/petroleum ether, 3/1 to 1/0, v/v) to give compound **12** (Ra=Rb=H, 1.03g, 95%) as a white solid. ¹H NMR (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); 6.35 (s, 1H); 6.98 (d, 2 H); 7.30 - 7.55 (m, 7 H).

2-[4-Benzyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine (13, Ra=Rb=H). Compound **12** (Ra=Rb=H, 1.03g, 2.54mmol) was dissolved in DCM (20ml) and trifluoroacetic acid (1.5ml) was added. The solution was refluxed for 16hrs after which time TLC analysis (100% DCM, Rf 0.05) showed complete

reaction. The mixture was neutralized with 5% aq. NaHCO₃ (40ml) and extracted with DCM (3x50ml) and the combined organic layers were washed with brine, dried on Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give compound **13** (Ra=Rb=H, 0.67g, 86%) which was used in the next step without further purification. LC-MS (Method A): Rt 1.50, [M+H]⁺ 306.

3-{2-[4-Benzyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-butyric acid t-butyl ester (9c, Ra=Rb=H). Compound **13** (Ra=Rb=H, 0.16g, 0.52mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane (3.2ml). To this suspension was added t-butylacetoacetate (0.09ml, 0.52mmol) and sodium triacetoxy borohydride (0.16g, 0.73mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16hrs, after which time another portion of t-butylacetoacetate (1eq) and sodium triacetoxy borohydride (1.4eq) were added together with a drop of acetic acid. After stirring for another 60 hrs, again a portion of t-butylacetoacetate (1eq) and sodium triacetoxy borohydride (1.4eq) were added and stirring was continued for 36hrs. The solution was diluted with 5% NaHCO₃ (10ml) and the mixture was extracted with DCM (3x100ml). The combined organic layers were dried on Na₂SO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 9/1 to 4/1, v/v) to furnish pure compound **9c** (Ra=Rb=H, 0.06g, 25%) as a white solid. LC-MS (Method A): Rt 1.68, [M+H]⁺ 448.

3-{2-[4-Benzyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-butyric acid (76). Compound **9c** (Ra=Rb=H, 0.08g, 0.18mmol) was dissolved in a solution of HCl in 1,4-dioxan (4ml, 2N) and the mixture was stirred for 16 hrs at room temperature. The solvents were evaporated and the residue was co-evaporated with cyclohexane. Diisopropyl ether (30ml) was added to precipitate the product as the hydrochloric acid salt, the white solid material was filtered and dried *in vacuo* to give compound **76** (0.06g, 80%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), 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 (Method A): Rt 1.46, [M+H]⁺ 392.

4-[2-(4-Bromo-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl]-butyric acid t-butyl ester (7d). Compound **6** (Rb=H, 4.55g, 16.3mmol) was suspended in acetonitril (55ml). To this suspension were added potassium carbonate (4.52g, 32.7 mmol), t-butyl 4-bromobutanoate (4.38g, 19.6mmol, 1.2eq) and potassium iodide (3.2g, 19.6mmol, 1.2eq). The mixture was heated to reflux for 16hrs after which time TLC analysis (diethyl ether/petroleum ether, 1/1, v/v, Rf 0.1) revealed complete reaction. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc and washed with 5% NaHCO₃ (2x60ml). The organic layer was dried on Na₂SO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 1/1, v/v) to yield **7d** (Rb=H, 4.94g, 71%) as a yellow solid. LC-MS (Method A): Rt 1.37, [M+H] 420.

4-[2-(4-Hydroxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl]-butyric acid t-butyl ester (8d). Compound **7d** (Rb=H, 4.91g, 11.68mmol) was dissolved in toluene (100ml) and to the solution was added potassium hydroxide (2ml, 11.7N) and the solution was degassed. To the solution was added 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.27g, 0.64mmol, 0.06eq) and tris-(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (0.29g, 0.32mmol, 0.03eq). The mixture was stirred at 60°C for 1.25hrs. The mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc and washed with 5% NaHCO₃ solution (100ml). The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (diethyl ether/ petroleum ether, 1/1 to 1/0, v/v, Rf 0.1) to give pure compound **8d** (Rb=H, 4.0g) as a yellow solid. LC-MS (Method A): Rt 1.21, [M+H] 358.

4-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-butyric acid t-butyl ester (9d). Compound **8d** (Rb=H, 0.43g, 1.2mmol) was dissolved in DCM/water, 2/1, v/v (5ml) and to this solution was added sodium hydroxide (1.8ml, 2N, 3eq). To this mixture was added tetrabutylammonium bromide (0.1eq) and 2F-benzyl bromide (1.32mmol, 250mg). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature after which time TLC analysis (diethyl ether, Rf 0.5) showed complete reaction. The mixture was diluted with DCM (15ml), the layers were separated and the water layer was extracted with DCM. The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (diethyl

ether/petroleum ether, 1/1 to 1/0, v/v to give compound **9d** (Ra=2F, Rb=H) in a yield of 80%. LC-MS (Method A): Rt 1.49, [M+H] 466.

4-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-butyric acid (35). Compound **9d** (Ra=2F, Rb=H, 0.3g, 0.64mmol) was dissolved in a solution of HCl in 1,4-dioxan (4N, 2.8ml) and the mixture was stirred for 16 hrs at room temperature. The solvents were evaporated and diisopropyl ether (30ml) was added to precipitate the product as the hydrochloric acid salt. The white solid material was filtered and dried *in vacuo* to give compound **35** (0.32g, 95%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ PPM: 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 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 (Method A): Rt 1.37, [M+H] 410.

4-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-2-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]-pyridine-5-yl}-butyric acid (73). Compound **73** was prepared in a similar fashion as described for **35** starting from 2-bromo-1-(4-bromo-2-fluoro-phenyl)-ethanone. Compound **73**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), □ 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 (Method A): Rt 1.35, [M+H] 428.

2-(4-Bromo-phenyl)-oxazolo[4,5-c]pyridine (17, Rb=H). To a cooled (0°C) suspension of commercially available 4-hydroxy-3-amino-pyridine **14** (4g, 36mmol) in DCM (200ml) were added triethyl amine (6.3ml, 1.25eq) and a solution of 4-bromo-benzoyl chloride (**15**, Rb=H, 8g, 36mmol, 1eq, 0.3M in DCM). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and the mixture was stirred for 16hrs. The mixture was filtered, washed with DCM and ether to furnish crude **16** (Rb=H) as a solid material which was used in the next step without further purification. Hexachloroethane (10.2g, 43mmol, 2.5eq) was dissolved in DCM (150ml) and triphenyl phosphine (13.56g, 51,69mmol, 3eq) and

triethyl amine (19.2ml, 137.8mmol, 8eq) was added. The mixture was stirred for 10 minutes at room temperature and crude compound **16** (Rb=H) was added slowly in 5 equal portions. The mixture was stirred at room temperature for 64 hrs after which time TLC analysis (DCM/MeOH, 97/3, v/v, Rf 0.3) revealed complete reaction. The solution was concentrated and the residue was suspended in DCM. The mixture was filtered and the residue washed with DCM and diethyl ether to give crude **17** (Rb=H) which was used in the next step without further purification.

2-(4-Bromo-phenyl)-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridine (19, Rb=H). To a solution of compound **17** (Rb=H, 11.4mmol) in DMF (95ml) was added iodomethane (2.84ml, 45.58mmol, 4eq) and the mixture was stirred for 16hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was stirred in EtOAc to give crude **18** (Rb=H, 3.3g, 69%) as a white solid. Compound **18** (Rb=H, 2.3g, 5.5mmol) was dissolved in methanol (55ml) and the solution was cooled to 0°C. Sodium borohydride (0.42g, 11mmol, 2eq) was added and the mixture was stirred at 0°C for 2 hrs after which time it was allowed to reach room temperature and stirring was continued for 16 hrs. Water was added (4ml) and the mixture was stirred for 5 minutes. The mixture was co-evaporated with acetonitril and the residue was purified by silica gel column chromatography (DMA 0.5) to yield compound **19** (Rb=H) in a yield of 61%.

2-(4-Bromo-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridine (20, Rb=H). To a cooled (0°C) solution of compound **19** (Rb=H, 0.95g, 3.2mmol) in 1,2-dichloroethane (32ml) was added DIPEA (1.1ml, 6.4mmol, 2eq). At 0°C, 1-chloroethylchloroformate (1.05ml, 9.72mmol, 3eq) was added and the mixture was stirred for 10 minutes at 0°C after which time the temperature was raised to reflux temperature. After 2hrs, the mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in methanol (35ml). The solution was stirred for 48hrs at room temperature. The precipitate was filtered, the solid product was washed with diethyl ether to give compound **20** (Rb=H, 0.9g, 88%). LC-MS (Method A): Rt 1.1, [M+H] 280.

3-[2-(4-Bromo-phenyl)-6,7-dihydro-H-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl]-propionic acid t-butyl ester (21, Rb=H). Compound **20** (Rb=H, 8g, 22.8mmol)

was suspended in methanol (200ml) and DIPEA was added (8.15ml, 46.8mmol, 2.05eq). To the mixture was added t-butyl acrylate (3.97ml, 27.4mmol, 1.2eq) and the mixture was refluxed for 120rs. Conversion was checked by TLC analysis and after 16 and 64hrs additional t-butyl acrylate (3.97ml, 27.4mmol, 1.2eq) was
5 added to push the reaction to completion. The solvents were evaporated and the residue was redissolved in EtOAc and extracted with a 5% solution of NaHCO₃. The organic layer was dried (MgSO₄), concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: diethyl ether/petroleum ether, 1/1, v/v) to give **21a** (Rb=H, 8.8g, 93%). LC-MS (Method A): Rt 1.38, [M+H]
10 408.

3-{2-[4-(Benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridine-5-yl}-propionic acid t-butyl ester (23a, Ra=Rb=H). Compound **21a** (Rb=H, 0.9g, 2.21mmol) was dissolved in degassed toluene (7ml) and to the solution was added
15 cesium carbonate (1.08g, 3.3mmol), benzyl alcohol (0.46ml, 4.42mmol, 2eq), 2-di-t-butylphosphino-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1-biphenyl (25.5mg, 0.05 mmol, 0.02eq) and palladium(II) acetate (9.92mg, 0.04mmol, 0.02eq). The mixture was stirred at 70°C for 16hrs. The mixture was cooled to room temperature, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel
20 column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 3/1, v/v) to give pure **23a** (Ra=Rb=H, 0.71g, 74%) as a white solid. LC-MS (Method A): Rt 1.46, [M+H] 435.

3-{2-[4-(Benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridine-5-yl}-propionic acid (47). Compound **23a** (Ra=Rb=H, 0.71g, 1.63mmol) was dissolved
25 in a solution of HCl in 1,4-dioxan (4N, 12ml, 30eq) and the mixture was stirred for 16 hrs at 50°C. The solvents were evaporated and diethyl ether was added to precipitate the product. The white solid material was filtered and dried *in vacuo* to give compound **47** (0.67g, 93%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):
□ ppm, 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
30 - 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 (Method A): Rt 1.32, [M+H] 379.

4-[2-(4-Bromo-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridine-5-yl]-butyric acid *t*-butyl ester (**21d**, Rb=H). Compound **20** (Rb=H, 2.5g, 7.92mmol) was suspended in DMF (40ml). To this suspension was added potassium carbonate (3.8g, 27.7mmol, 3.5eq) and *t*-butyl 4-bromobutanoate (5.3g, 23.7mmol, 3eq). The mixture was heated at 80°C for 16hrs after which time TLC analysis revealed complete reaction. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: diethyl ether/petroleum ether, 1/1, v/v to 100% diethyl ether) to yield **21d** (Rb=H, 3.15g, 94%) as a white solid.

10

4-{2-[4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]}-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridine-5-yl}-butyric acid *t*-butyl ester (**23d**, Ra=2,3-diF, Rb=H). Compound **21d** (Rb=H, 0.6g, 1.42mmol) was dissolved in degassed toluene (5ml) and to the solution was added cesium carbonate (0.7g, 2.14mmol), 2,3-difluorobenzyl alcohol (0.32ml, 2.85mmol, 2eq), 2-di-*t*-butylphosphino-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (16.43mg, 0.03mmol, 0.02eq) and palladium(II) acetate (6.39mg, 0.03mmol, 0.02eq). The mixture was stirred at 70°C for 16hrs. The mixture was cooled to room temperature, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 2/1, v/v to 100% diethyl ether) to give pure **23d** (Ra=2,3-diF, Rb=H, 0.48g, 70%) as an oil.

15

4-{2-[4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]}-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridine-5-yl}-butyric acid (**57**). Compound **23d** (Ra=2,3-diF, Rb=H, 0.46g, 0.95mmol) was dissolved in a solution of HCl in 1,4-dioxan (4N, 14ml, 60eq) and the mixture was stirred for 16 hrs at room temperature. The solvents were evaporated and diethyl ether was added to precipitate the product. The white solid material was filtered and dried *in vacuo* to give compound **57** (0.45g, 99%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □□ppm 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 (Method A): Rt 1.16, [M+H] 429.

25

30

- 4-{2-[4-Benzoyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridine-5-yl}-butyric acid (**53**). Compound **53** was prepared in a similar fashion as described for the synthesis of **57** starting from **23d** (Ra=Rb=H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ ppm 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 (Method A): Rt 1.17, [M+H] 393.
- 10 4-{2-[4-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-2-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridine-5-yl}-butyric acid (**85**). Compound **85** was prepared following route C starting from 2-fluoro-4-bromo-benzoyl chloride. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), □ ppm: 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 (Method A): Rt 1.77, [M+H] 479.
- 20 4-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-2-methyl-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridine-5-yl}-butyric acid (**89**). Compound **89** was prepared following route C starting from 2-methyl-4-bromo-benzoyl chloride. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), □ ppm: 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 (Method A): Rt 1.61, [M+H] 425.
- 25 4-{2-[4-(3,4-Dichloro-benzyloxy)-2-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridine-5-yl}-butyric acid (**227**). Compound **227** was prepared following route C starting from 2-fluoro-4-bromo-benzoyl chloride. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), □ ppm: 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 (Method A): Rt 1.42, [M+H] 479.
- 30 35

- 4-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-3-chloro-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-butyric acid (283).** Compound 283 was prepared following route C starting from 3-chloro-4-bromo-benzoyl chloride. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ ppm 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 (Method B): Rt 1.99*, [M+H] 445.
- 4-{2-[4-(4-Chloro-benzyloxy)-3-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-butyric acid (211).** Compound 211 was prepared following route C starting from 3-fluoro-4-bromo-benzoyl chloride. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ ppm: 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 (Method B): Rt 2.03*, [M+H] 445.
- 2-(4-Benzyloxy-phenyl)-oxazolo[4,5-c]pyridine (25, Ra=Rb=H).** To a cooled (0°C) suspension of commercially available 4-hydroxy-3-amino-pyridine (**14**, 19.3g, 175mmol) in acetonitril (1500ml) was added 4-benzyloxy-benzoic acid (**24**, Ra=Rb=H, 40g, 175mmol), triphenylphosphine (142.5g, 543mmol, 3.1eq) and trichloroactonitril (54.5ml, 543mmol, 3.1eq). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and the mixture was stirred for 16hrs at 80°C. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residues was dissolved in DCM and washed with 2N NaOH (3x). The combined water layers were extracted with DCM and the organic layers dried (Na₂SO₄) to give crude **25** (Ra=Rb=H) as oil which was used in the next step without further purification.
- 2-(4-Benzyloxy-phenyl)-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridine (26, Ra=Rb=H).** To a solution of crude **25** (Ra=Rb=H, 117mmol) in DMF (540ml) was added iodomethane (29.35ml, 471mmol, 4eq) and the mixture was stirred for 16hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was stirred in EtOAc to give the quaternary salt of **25** a white solid, which

dissolved in methanol (950ml) and the solution was cooled to 0°C. Sodium borohydride (10.2g, 268mmol, 2.5eq) was added and the mixture was stirred at 0-°C for 2 hrs after which time it was allowed to reach room temperature and stirring was continued for 64 hrs. Water was added (117ml) and the mixture was stirred for 5 minutes. The mixture was concentrated *in vacuo*, the residues suspended in 2N NaOH (5ml/mmol) and extracted with DCM (3x). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated to give crude **26** (Ra=Rb=H) as a yellow solid which was used in the next step without further purification.

2-(4-Benzyloxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridine (27, Ra=Rb= H). To a cooled (0°C) solution of compound **26** (Ra=Rb=H, 35.2g, 109.8mmol) in 1,2-dichloroethane (880ml) was added DIPEA (37.61ml, 219.7mmol, 2eq) and 1-chloroethyl chloroformate (35,56ml, 329.6mmol, 3eq) was added. The mixture was stirred for 10 minutes at 0°C after which time the temperature was raised to reflux temperature. After 4hrs, the mixture was allowed to reach room temperature and stirring was continued for 16hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in methanol (880ml). The solution was stirred for 16hrs at room temperature after which time TLC analysis revealed the reaction to be complete. Removal of the solvent resulted in the isolation of crude **27** (Ra=Rb=H) in an overall yield of 20% based on **25** (Ra=Rb=H).

3-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridine]-2-methyl-propionic acid t-butyl ester (28b). To a solution of compound **27** (Ra=Rb=H, 13.45g, 43.9mmol) in DMF (270ml) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (3eq) and t-butylmethacrylate (28.54ml, 175.6mmol, 4eq). The mixture was heated at 125°C for 100hrs. The solution was cooled and 5% NaHCO₃ was added (15ml/mmol) and extracted with diethyl ether/EtOAc, 1/1, v/v. The organic layer was washed with water (4x), dried on MgSO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: diethyl ether/petroleum ether, 1/2 to 3/1, v/v) to give **23b** (Ra=Rb=H, 14.58g, 74%) as an oil.

3-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-6,7-dihydro-H-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl]-2-methyl-propionic acid (146). Compound **23b** (Ra=Rb=H, 0.45g, 1mmol) was

dissolved in a solution of HCl in 1,4-dioxan (4N, 14ml, 60eq) and the mixture was stirred for 16 hrs at room temperature. The solvents were evaporated and diethyl ether was added to precipitate the product. The white solid material was filtered and dried *in vacuo* to give compound **146** (0.43g, 99%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm: 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 (Method A): Rt 1.48, [M+H] 393.

10

3-{2-[4-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-2-methyl-propionic acid (156). Compound **156** was prepared following Route C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm: 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 NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ PPM: 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*J*_{CF}=272.5 Hz, 1 C), 125.34 (d, ³*J*_{CF}=3.6 Hz, 2 C), 127.63 (d, 2 C), 128.05 (d, 2 C), 128.51 (s, ²*J*_{CF}=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 (Method A): Rt 1.82, [M+H] 461.

3-{2-[4-(4-Chloro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-2-methyl-propionic acid (157). Compound **157** was prepared following route C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm: 1.19 (d, *J*=7.4 Hz, 3 H), 3.00 - 3.12 (m, 3 H), 3.18 (dd, *J*=13.2, 5.3 Hz, 1 H), 3.52 (dd, *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, *J*=9.0 Hz, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 4 H), 7.81 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 10.57 - 11.92 (bs, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ PPM: 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 (Method A): Rt 1.72, [M+H] 427.

35

3-{2-[4-(4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl]-butyric acid (175). Compound 175 was prepared following route C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm: 1.27 (d, *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 (Method A): Rt 1.3, [M+H] 429.

3-{2-[4-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-2-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl]-2-methyl-propionic acid (271). Compound 271 was prepared following route C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm: 1.29 (d, *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, *J*=8.7, 2.2 Hz, 1 H), 7.10 (dd, *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, *J*=8.7 Hz, 1 H), 11.01 (br. s., 1 H); LC-MS (Method A): Rt 1.56, [M+H] 479.

2-(4-Bromo-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-carboxylic acid *t*-butyl ester (28, Rb=H). To a suspension of compound 20 (Rb=H, 14.3g, 48.2mmol) in DCM (300ml) were added DIPEA (1eq) and di-*t*-butyl dicarbonate (11.59g, 53mmol, 1.1eq). The mixture was stirred at room temperature for 16hrs after which time TLC analysis revealed complete reaction. The mixture was concentrated *in vacuo* to give crude compound pure 28 (Rb=H) which was used in the next step without further purification.

2-(4-Hydroxy-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-carboxylic acid *t*-butyl ester (29, Rb=H). Compound 28 (Rb=H, 9g, 20.4mmol) was dissolved in 1,4-dioxan (90ml) and to the solution was added potassium hydroxide (4.58g, 81mmol, in 90 ml water) and the solution was degassed. To the solution was added 2-di-*t*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (346mg, 0.82mmol, 0.04eq) and tris-(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (373.5mg, 0.41mmol, 0.02eq). The mixture was stirred at 80°C for 16hrs after which time LC-MS analysis showed that the conversion was complete. The mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc, acidified to pH 6 with 0.1N HCl and extracted with EtOAc. The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column

chromatography (DCM/MeOH, 97/3, v/v) to give compound pure **29** (Rb=H, 6g, 83%).

2-[4-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-carboxylic acid t-butyl ester (30, Ra=4CF₃, Rb=H). Compound **29** (Rb=H, 6g, 17mmol) was dissolved in DCM/water, 2/1, v/v (78ml/mmol) and to this solution was added sodium hydroxide (27ml, 2N, 3 eq). To this mixture was added tetrabutylammonium bromide (549mg, 0.1eq) and 4-trifluoromethyl-benzyl bromide (4.48g, 18.75mmol, 1.1eq). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature after which time LC-MS analysis showed complete reaction. The mixture was diluted with DCM (200ml), the layers were separated and the water layer was extracted with DCM. The organic layers were dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: EtOAc/petroleum ether, 1/3) to give compound pure **30** (Rb=H, 9.0g, 96%) as a colorless foam.

2-[4-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine(30, Ra=4CF₃, Rb=H). Compound **30** (9.6g, 18.5mmol) was dissolved in DCM (150ml) and trifluoroacetic acid (8.5ml, 111mmol, 6eq) was added. The solution was refluxed for 16hrs after which time TLC analysis showed complete reaction. The mixture was neutralized with 5% aq. NaHCO₃. The mixture was extracted with DCM (3x) and the combined organic layers were washed with brine, dried on Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give compound **27** (Ra=4CF₃, Rb=H) which was used in the next step without further purification.

3-{2-[4-(4-Trifluoromethoxybenzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-cyclobutane carboxylic acid (306). Compound **27** (Ra=4CF₃, Rb=H 0.71g, 1.8mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane (40ml). To this suspension was added 3-oxocyclobutanecarboxylic acid (0.27g, 2.34mmol, 1.3eq) and sodium triacetoxo borohydride (0.61g, 2.88mmol, 1.6eq). The mixture was stirred at room temperature for 16hrs after which time TLC analysis revealed complete reaction. The solution was diluted with 5% NaHCO₃ (15ml/mmol) and the mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were dried on Na₂SO₄, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography to furnish a mixture of cis and trans

- stereoisomers in a ratio of 2 to 1. A second silica gel column chromatography purification (DCM/MeOH, 9/1, v/v) resulted in the isolation of two enriched stereoisomer fractions. Compound **307-cis** (Rf, 0.2, 0.46g, 51%, cis/trans = 95/5) and **306-trans** (Rf 0.25, 0.21g, 25%, cis/trans = 5/95). **307-cis**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ ppm 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 NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm: 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 Rt 1.41, [M+H] = 489.
- 15 **3-{2-[4-(3,4-Difluorobenzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridine-5-yl}-cyclobutane carboxylic acid (277)**. Compounds **278-cis** and **277-trans** were prepared as described for **306**. **278-cis**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ ppm 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 (method A): Rt 1.33, [M+H] = 441; **277-trans**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ ppm 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) 25 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 (method A): Rt 1.31, [M+H] = 441.
- 30 **3-Bromo-N-benzyloxycarbonyl-4-piperidone (502)**. To a cooled (0°C) solution of N-benzyloxycarbonyl-4-piperidone (**501**, 27.3g 117 mmol) in DCM (3ml/mmol) was added DIPEA (25.5ml, 146.2mmol, 1.25eg) and trimethylsilyl trifluoromethane sulfonate (25.4ml, 141 mmol, 1.2eg). The mixture was stirred for 30 minutes at 0°C. Next, N-bromosuccinimide (21.2g, 119.3mmol, 1.02eg) was added and stirring was continued for 16hrs at room temperature. The reaction mixture was washed with 5% NaHCO₃ and the organic layer was dried (MgSO₄)
- 35

and subsequently concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by silica gel chromatography (diethyl ether/ petroleum ether, 1/1 to 1/0, v/v, Rf 0.1) giving **502** in a yield of 90% as a yellow oil.

- 5 **2-(4-Methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridine-5-carboxylic acid benzyl ester (504).** Compound **502** (2.0g, 6.5mmol) was dissolved in ethanol (20ml). To the solution was added 4-methoxythiobenzamide (**503**, 1.09g, 6.5 mmol, 1eq) and the yellow mixture was refluxed for 17 hrs after which time TLC analysis showed full conversion of **502**. The reaction mixture
10 was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc, washed with 5% Na₂SO₄ and the organic layer was dried (MgSO₄) and subsequently concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by silica gel chromatography (diethyl ether, Rf 0.3) giving compound **504** in a yield of 49% as a colorless oil. Compounds having a Rb substitute can be prepared by choosing a
15 properly substituted (Rb)- 4-methoxythiobenzamide (**503**).

- 4-(4,5,6,7-Tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridine-2-yl)-phenol 505.** Compound **504** (18.0g, 47.3mmol) was dissolved in ethanol (300ml). To the cooled (-78 °C) solution was added boron tribromide (5eg, 236mmol) dropwise. After one hour
20 cooling was removed and the mixture was stirred 16hrs at room temperature. The reaction was quenched with MeOH, the mixture was concentrated *in vacuo* to give compound **505** as an oil which was used in the next step without further purification.

- 25 **General procedure for the synthesis of compounds 508.** Compounds **508** are prepared starting from compounds **505** in a similar fashion as described for the synthesis of compounds **7** and **21** (see schemes 1-4). As a typical example we describe the synthesis of compound **508** (Ra=F, Rb=H, Rc=C2).

- 30 **3-[2-(4-(Hydroxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridine-5-yl)-propionic acid t-butyl ester (506, Rb=H, Rc=C2).** To a suspension of **505** (Rb=H, 5.8g, 25.1mmol) in MeOH (100ml) and DIPEA (5.1ml, 30.1mmol, 1.2eq) was added t-butyl acrylate (4.4ml, 30.1mmol, 1.2eq) and the mixture was refluxed for 16hrs after which time TLC analysis (diethyl ether, Rf 0.2) showed
35 full conversion of **505**. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the

residue was dissolved in EtOAc, washed with 5% NaHCO₃ and the organic layer was dried (Na₂SO₄) and subsequently concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by silica gel chromatography (diethyl ether) giving compound **506** (Rb=H, Rc=C2) in a yield of 79% as a white solid material.

5

3-[2-(4-(2-Fluoro-benzyloxy)-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridine-5-yl]-propionic acid t-butyl ester (507, Ra= 2F, Rb=H, Rc=C2).

To a suspension of **506** (Rb=H, Rc=C2, 0.5g, 1.4mmol) in DMA (4ml) was added triphenyl phosphine (0.45g, 1.7mmol, 1.25eq), diisopropyl azodicarboxylate
 10 (0.33ml, 1.7mmol, 1.25eq) and 2-fluoro benzyl alcohol (0.17ml, 1.56mmol, 1.15eq) and the mixture was stirred at room temperature for 16hrs. The reaction mixture was diethyl ether (150ml) and washed with 3x50ml water. The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and subsequently concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by silica gel chromatography (diethyl
 15 ether/petroleum ether, 2/1, v/v) giving compound **507** (Ra=2F, Rb=H, Rc=C2) in a yield of 67% as a white solid material.

3-[2-(4-(2-Fluoro-benzyloxy)-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridine-5-yl]-propionic acid (38, Ra= 2F, Rb=H, Rc=C2). Compound **507**,

20 Ra=2F, Rb=H, Rc=C2, 0.43g, 0.9mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxane (10ml). The mixture was stirred for 16hrs at room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting solid was washed with diisopropyl ether to give **38** as a white solid (Ra= 2F, Rb=H, Rc=C2, 0.42g, 97%). Compound **38**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm 2.88-3.03 (m, 2H), 3.06 - 3.14 (m, 1 H), 3.20
 25 (m, 1 H), 3.48 (broad signal, 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 (Method A): Rt 1.3, [M+H]⁺ 473.

30 **4-Bromo-N-(4-chloro-pyridin-3-yl)-benzamide (510).** A mixture of 4-amino-3-chloropyridine (**509**, 5.9g, 46.2 mmol), 4-bromobenzoyl chloride (**15**, 11.15g, 50.8mmol) and potassium carbonate (22.4g, 161.7 mmol) in acetonitril (150ml) was refluxed for 24hrs. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, redissolved in DCM and the solution was washed with water. The organic layer
 35 was dried (MgSO₄), concentrated and the resulting oil was purified by silica gel

column chromatography (DCM/MeOH, 99/1, v/v, Rf 0.2) to give pure **510** (10.4g, 72%) as an oil. When a substituted compound **15** is used, the Rb in compound **510** is introduced.

- 5 **2-(4-Bromo-phenyl)-thiazolo-[4,5c]-pyridine (511).** Compound **510** (10.4g, 33.4mmol) was suspended in toluene (400ml) and Lawesson's reagent (9.4g, 23.4mmol, 0.7eq) was added and the mixture was refluxed for 24 hrs after which time TLC analysis (DCM/MeOH, 97/3, v/v, Rf 0.7) revealed the reaction to be complete. The mixture was concentrated *in vacuo* and to the oil was added
- 10 NaHCO₃ (5% solution, 200ml) and the suspension was extracted with DCM (3x200ml). The combined organic layers was dried over MgSO₄, concentrated and the oil was purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 99/1 to 97/3, v/v) to give pure **511** (8.7g, 89%) as an oil.
- 15 **2-(4-Benzyloxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo-[4,5c]-pyridine (518).** Compounds **518** were obtained starting from **511** in a similar fashion as described for the synthesis of compounds **27** in schemes 4 and 7. The appropriate tails Rc could be linked to **518** in a similar fashion as described for compounds **27**.
- 20 **4-{2-[4-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-thiazolo-[4,5c]-pyridin-5-yl}-butyric acid (446, Ra=3,5-F, Rb=H, Rc=C3).** Compound **519** (Ra=3,5-F, Rb=H, Rc=C3, 0.79g, 1.58mmol) was dissolved in 4N HCl in dioxan (25ml) was stirred for 18hrs at 50°C and for 70hrs at room temperature. The
- 25 mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting oil was stirred in diethyl ether to yield **446** as a white solid (0.72g, 94%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ ppm: 2.03 - 2.15 (m, 2 H), 2.40 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.12 - 3.22 (m, 1 H), 3.32 (broad signal, 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
- 30 (m, 4 H), 7.84 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H), 11.17 (br. s., 1 H); Rt 1.33, [M+H] 502.
- 2-{2-[4-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-H-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-acetic acid (463).** 2-[4-(3,5-difluoro-benzyloxy)-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridine (**27**, Ra=3,5-diF, Rb= H) was
- 35 synthesized following route C as described above. Compound **27** (Ra=3,5diF, Rb=

H, 0.4g, 1.17mmol) was dissolved in acetonitril (20ml). To the solution was added DIPEA (0.51ml, 2.9mmol, 2.5eq) and t-butyl bromoacetate (0.19ml, 1.29mmol, 1.1eq). The mixture was refluxed for 6 hrs after which time LCMS analysis showed the reaction to be complete. The mixture was concentrated *in vacuo*,
5 water was added and the suspension was extracted with DCM (3x200ml). The combined organic layers was dried over MgSO₄, concentrated and the oil was purified by silica gel column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 3/1, v/v). The resulting oil was suspended in 4N HCl in dioxan (20ml). The mixture was stirred at 45°C for 5 hrs and at room temperature for 16hrs. The mixture
10 was concentrated *in vacuo* to give a white solid. The solid material was washed 3 times with diethyl ether to give **463** (0.39g, 91%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ ppm: 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); Rt 1.51; [M+H] 401.

15

2-{2-[4-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-propionic acid (464). Compound **27** (Ra=3,5diF, Rb= H, 0.4g, 1.17mmol) was dissolved in acetonitril (20ml). To the solution was added DIPEA (0.51ml, 2.9mmol, 2.5eq) and t-butyl 2-bromo-propionic ester (0.27g, 1.29mmol, 1.1eq). The mixture was refluxed for 24 hrs after which time LCMS analysis showed the reaction to be complete. The mixture was concentrated *in vacuo*,
20 water was added and the suspension was extracted with DCM (3x200ml). The combined organic layers were dried on MgSO₄, concentrated and the oil was purified by silica gel column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 3/2, v/v, Rf 0.3). The resulting oil was suspended in 4N HCl in dioxan (20ml). The mixture was stirred at 45°C for 5 hrs and at room temperature for 16hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* to give a white solid. The solid material was washed 3 times with diethyl ether to give **464** (0.41g, 89%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ ppm, 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); Rt 1.53, [M+H] 415.

3-{2-[4-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c]-pyridin-5-yl}-cyclopentane carboxylic acid (465, 1/1 cis-trans mixture).

35 Compound **27** (Ra=3,5diF, Rb= H, 0.1g, 0.29mmol) was dissolved in 1,2-

- dichloroethane (5ml). To the solution was added 3-oxo-cyclopentane-carboxylic acid (0.05g, 0.41mmol, 1.4eq), sodium triacetoxy borohydride (0.11g, 0.53mmol, 1.8eq) and AcOH (0.03ml, 0.58mmol, 2eq). The mixture was stirred for 16 hrs after which time LCMS analysis showed the reaction to be complete. To the mixture was added a saturated solution of NH₄Cl and the mixture was extracted with DCM. The combined organic layers was concentrated *in vacuo* and the oil was purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 9/1, v/v) to give compound **465** as a cis/trans mixture in a ratio of 1/1. Rt 1.27, [M+H] 455.
- 10 **4-{2-[4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-2-methyl-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo-[4,5c]-pyridin-5-yl}-pentanoic acid (393)**. Compound **22** (Rb=2Me, Rc=H) was prepared by stirring **29** (Rb=2Me) in a mixture of TFA and DCM for 16hrs. The solvents were evaporated to give crude **22** (Rb=2Me, Rc=H) as an oil which was used in the next step without further purification. A SCX-2 column was used to make the free base of compound **22** (Rb=2Me, Rc=H, 1g, 4.3mmol), which was dissolved in MeOH. To this solution was added ethyl levulinate (2.46ml, 17.4mmol, 4eq), AcOH (0.5ml, 8.7mmol, 2eq) and palladium hydroxide on carbon. The reaction mixture was shaken at a pressure of 4atm of hydrogen. After 16hrs, ELSD showed that the reaction was not yet complete. Another portion of ethyl levulinate (2.46ml, 17.4mmol, 4eq) and palladium hydroxide on carbon was added and hydrogenation at 4 atm was continued for 72hrs. The mixture was degassed, filtered over Hyflo and the residue was washed with MeOH. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resulting oil was purified by silica gel column chromatography to give **522** (Rb=2Me, Rc=xCH₂(CH₃)CH₂CH₂C(=O)OEt) in an yield of 41%. Subsequent benzylation of **522** with 2,3-di-fluoro-benzyl bromide was performed in a similar fashion as described for the compounds of Schemes 1-5 giving compound **523**. Finally, the latter was dissolved in a solution of sodium hydroxide in ethanol (18ml, 0.3M) and the solution was stirred at 50°C for 16hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was stirred in diethyl ether to give **393** as a white solid (Ra=2,3-diF, Rb=2Me, Rc=CH₂(CH₃)CH₂CH₂C(=O)OH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ ppm 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 - 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 (br.band, 1 H), 11.47 - 13.29 (br.band, 1 H). Rt 1.37, [M+H] 457.

- 4-{2-[4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-2-methyl-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c]-pyridin-5-yl}-2-methyl-butyric acid (394).** Compound **22** (Rb=2Me, 1g, 3.8mmol) was dissolved in acetonitril (10ml) and to the solution was added DIPEA (1.93 ml, 11.25mmol), sodium iodide (0.56g, 3.75mmol) and 4-chloro-2-methylbutyric acid methyl ester (0.85g, 5.6mmol). The mixture was stirred at 60°C for 16hrs, after which time again added DIPEA (1.93 ml, 11.25mmol), sodium iodide (0.56g, 3.75mmol) and 4-chloro-2-methylbutyric acid methyl ester (0.85g, 5.6mmol) were added and stirring was continued for 30hrs at 60°C. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 95/5 to 9/1, v/v) to give **525** (Rb=2Me; Rd=Me) as an oil. Compound **525** (Rb=2Me; Rd=Me) was benzylated at Mitsunobu conditions in a similar fashion as described above for the synthesis of **23**. The resulting compounds **526** (0.5mmol) were dissolved in ethanol (20ml) and 2N NaOH solution was added (4ml) and the mixture was stirred for 2hrs at 50°C. The solution was neutralized with 1M HCl, extracted with DCM (3x20ml) and the organic layers were dried on MgSO₄. Evaporation of the solvent resulted in the isolation of pure compound **394**. ¹H NMR (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 (br.band, 1 H). LC-MS: Rt 1.38, [M+H] 457.

4-{2-[4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-2-methyl-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5c]-pyridin-5-yl}-3-methyl-butyric acid (437).

Synthesis of 4-Chloro-3-methyl-butyric acid methyl ester.

- 4-Methyl-dihydro-furan-2-one (4g, 39.95mmol) was dissolved in MeOH (10ml) and the solution was cooled to -10°C. Thionyl chloride (3.6ml, 49.9mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at -10 °C for 2hrs and hereafter for 16hrs at room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* to give crude 4-Chloro-3-methyl-butyric acid methyl ester (4g, 87%) which was used in the next step without further purification.

Compound **22** (Rb=2Me, Rd=Me) was selectively alkylated at the nitrogen position with 4-chloro-3-methyl-butyric acid methyl ester to give **528**. Subsequent benzylation of **528** under previously described Mitsunobu conditions gave **529**. Compound **529** was demethylated in a similar fashion as described above for the synthesis of compound **394** to give compound **437** (Ra=2,3-diF, Rb=2Me, Rd=H) as a white solid. ¹H NMR (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 (br.band, 1 H), 11.46 - 13.30 (br.band, 1 H). LC-MS: Rt 1.44, [M+H] 457.

3-{2-[4-(2-phenyl-cyclopropyl)-3-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo-[4,5-c]-pyridin-5-yl}-cyclobutane carboxylic acid (459 trans).

2-Phenyl-cyclopropyl-trifluoroborane. 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-[1,3,2]dioxaborolane (3.1g, 12.7mmol) in MeOH (48ml) and water (12ml) was cooled to 0°C. Potassium bifluoride (6.96g, 88.9mmol, 7eq) was added and the mixture was stirred for 16hrs at room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was co-evaporated with acetonitril (3x40ml). The residue was washed with warm acetonitril (3x40ml) and the combined acetonitril washings were concentrated to give 2-phenyl-cyclopropyl-trifluoroborane (2g, 71%). This trifluoroborane derivative (1.8g, 8.2mmol, 1.3mmol) was dissolved in degassed toluene/water (137.5ml, 10/1, v/v) and potassium phosphate tribasic (5.2g, 24.7mmol, 3.9eq) was added. The mixture was stirred for 15 minutes and to this solution was added compound **28** (Rb=3F, 2.5g, 6.3mmol), palladium(II) acetate (71.2mg, 0.3mmol, 0.05eq) and 2-dicyclohexylphosphino-2,6-di-isopropoxy-1,1-biphenyl (296mg, 0.6mmol, 0.1eq, RuPhos). The mixture was stirred at 115°C for 3 hrs after which time TLC analysis (Et₂O/PA, 3/7, v/v) revealed the reaction to be complete. The mixture was allowed to reach room temperature and was diluted with EtOAc (300ml) and the solution was washed with water. The organic layer was dried on MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give an oil which was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/PA, 3/7, v/v) to give pure **530** (2.54g, 92%) as a white solid. The BOC in **530** was removed under acidic conditions to give **531**, which was transformed to **532** under conditions for introducing the Rc-tail as described above. Compound **532** (pure trans, 0.45g, 0.94mmol) was dissolved in 20ml 4M

HCl in dioxan. The solution was stirred for 16hrs at room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* and stirred in diethyl ether. The resulting solid was filtered to give compound **459** (trans, 0.36g, 83%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ ppm 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 (br.band, 1 H), 11.93 - 13.53 (br.band, 1 H). LC-MS: Rt 1.36, [M+H] 433.

- 10 **4-(2-{4-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-vinyl]-phenyl}-6,7-dihydro-4H-oxazolo-**
[4,5c]-pyridin-5-yl)-butyric acid (451). A solution of compound **28** (Rb=H,
 4.3g, 11.1mmol), trans-2-(3,5-difluorophenyl)vinyl boronic acid pinacol ester
 (4.09ml, 16.7mmol, 1.5eq) in toluene (100ml) was degassed. To this solution was
 15 added chloro (2-dicyclohexylphosphino-2,4,6-tri-isopropopyl-1,1-biphenyl)[2-(2-
 aminoethyl)pentyl]palladium(II) methyl-tbutyl ether adduct (183.8mg, 0.22mmol,
 0.02eq) and potassium phosphate tribasic (7.08g, 33.3mmol, 3.0eq) was added.
 The mixture was stirred for 24hrs at 115°C after which time LC-MS analysis
 revealed the reaction to be complete. The mixture was allowed to reach room
 temperature and was diluted with EtOAc (300ml) and the solution was washed
 20 with a 5% NaHCO₃ solution. The organic layer was dried on MgSO₄ and
 concentrated *in vacuo* to give an oil which was purified by silica gel column
 chromatography (DCM/MeOH, 99.5/0.5, v/v) to give pure **533** (3.4g, 69%) as a
 white solid. The BOC in **533** was removed under acidic conditions to give **534**,
 which was transformed to **535** under conditions for introducing the Rc-tail as
 25 described above. Compound **535** (0.45g, 0.94mmol) was dissolved in 20ml 4M HCl
 in dioxan. The solution was stirred for 16hrs at 55°C. The mixture was
 concentrated *in vacuo* and stirred in diethyl ether. The resulting solid was
 filtered to give compound **451** (0.426g, 95%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 2.02 - 2.14 (m, 2 H) 2.40 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H)
 30 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: Rt 1.39, [M+H] 425.

4-(2-{4-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-ethyl]-phenyl}-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c] pyridin-5-yl)-butyric acid (452). Compound 533 (1.5g, 3.4mmol) was dissolved in MeOH (250ml). To the suspension was added palladium hydroxide on carbon (20%, 0.2g, 1.42mmol, 0.42eq). The mixture was placed under a blanket of hydrogen at room temperature and 1 atmosphere. After 24 hrs, LC-MS analysis revealed the reaction to be complete (TLC analysis: DCM/MeOH, 99/1, v/v). The mixture was filtered over Hyflo and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give 536 (1.43g, 95%) as an oil. Compound 536 was converted to the corresponding tail derivative 538 as described above. The tBu or methyl esters were deprotected in a similar fashion as described above. Compound 452: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1.99 - 2.13 (m, 2 H) 2.39 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H) 2.96 (s, 4 H) 3.18 (broad band, 2 H) 3.25 - 3.33 (m, 2 H) 3.51 - 3.95 (broad band, 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 (broad band, 1 H) 11.86 - 12.71 (broad band, 1 H). LC-MS: Rt 1.36, [M+H] 427.

Preparation of the pure enantiomers of chiral compounds 1 and 2. Compounds having for example a methyl substitution in the Rc-tail give mixtures of enantiomers as the testcompound. Separation of this mixture in the pure enantiomers can be performed by chiral HPLC techniques from the moment that the chiral tail is introduced in the core, *i.e.* of for example compounds 1, 2, 7, 8, 9, 21, 22, 23. For those skilled in the art, it is obvious that small changes in the core can lead to a different behavior in the chiral separation process. Therefore, each compound has been screened using a broad set of conditions such as chiral column material and eluents. In that way, for each compound was determined in which stage and under which chiral separation conditions the separation would be most successful. The separated endproducts were named as Rel1 and Rel2 as the absolute configuration was not yet determined. This process is illustrated by the following typical examples.

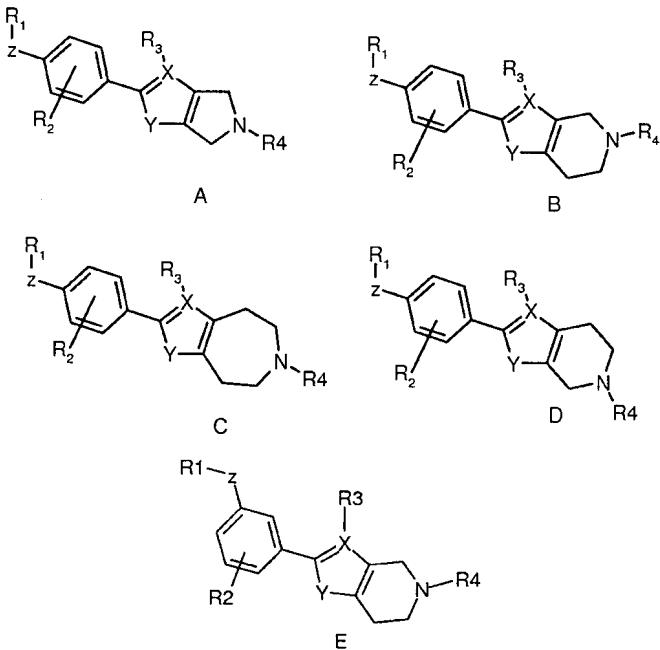
3-[2-(4-Hydroxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridine]-2-methyl-propionic acid t-butyl ester (+) and (-) enantiomers of 22b (Rb=H). Compound 22b was made as an enantiomeric mixture as described in Scheme 5. Enantiomeric mixture was separated by chiral HPLC using the following chiral HPLC system. Stationary phase: Chiralcel OD-H (5micron);

mobile phase : n-heptane/2-propanol (90/10, v/v) +0.1%TFA; flowrate 1ml/min; detection by UV at 280nm. Compound **22b-rel1**: $[\alpha]^{25} = +37.1$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\square$ 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 (br.band, 1 H) 6.84 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 7.82 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H). Compound **22-rel2**: $[\alpha]^{25} = -35.9$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\square$ 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 (br.band, 1 H) 7.79 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H).

3-[2-(4-hydroxy-3-F-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridine]-2-methyl-propionic acid t-butyl ester (+) and (-) enantiomers of 22b (Rb=3F). Compound **22b** (Rb=H) was made as an enantiomeric mixture as described in Scheme 5. Enantiomeric mixture was separated by chiral HPLC using the following chiral HPLC system. Stationary phase: Chiralcel OD-H (5micron); mobile phase : n-heptane/2-propanol (90/10, v/v) +0.1%TFA; flowrate 1ml/min; detection by UV at 280nm. Compound **22b-rel1**: $[\alpha]^{25} = -36.4$ (MeOH). Compound **22-rel2**: $[\alpha]^{25} = +34.8$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) $\square$ 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 (br.band, 1 H) 7.02 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.73 (m, 2 H).

3-{2-[4-(4-2,3-diF-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-butyric acid rel 1 and rel 2 of compound 175. The tbutylprotected derivative of **175** was separated in its pure enantiomers by chiral HPLC. Stationary phase: Chiralpak IC (5 μ); column code no.: WJH022830; dimensions: 250x4.6 mm; Mobile phase: n-Heptane/DCM/ethanol (50/50/1) + 0.1% DEA; flowrate: 1 ml/min; Injection: 5 μ l; Detection: UV(290 nm). Deprotection of thus obtained pure enantiomers resulted in the isolation of the testcompounds **426** and **425**. Compound **426**, rel1: $[\alpha]^{25} = -22$ (MeOH), Rt 1.3, [M+H] 429. Compound **425** rel2: $[\alpha]^{25} = +19.9$ (MeOH); Rt 1.3, [M+H] 429.

Table 1



5

No.	R1	Z	R2	X	Y	R3	Stru- c- ture	R4	Rt (min) LC-MS
31	4Cl-phenyl	CH ₂ N	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
32	cyclohexyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,46
33	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
34	2,6diCl-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,4
35	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,37
36	2F-3pyridyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,21
37	phenyl	CH ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
38	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	S		D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,3
39	phenyl	N	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,31
40	2,6diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	S		D	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
41	phenyl	C=C	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,42
42	phenyl	(CH ₂) ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,45
43	phenyl	SO ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#

44	phenyl	S	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,43
45	benzyl	S	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,41
46	phenyl	O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
47	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
48	2F-phenyl	CH ₂ O	2Cl	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,43
49	phenyl	CH ₂ S O ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,16
50	phenyl	CH ₂ O	3-pyr	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,27
51	2F-phenyl	CH ₂ O	3F	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,34
52	phenyl	C=O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,23
53	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,17
54	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,18
55	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,19
56	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,15
57	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,16
58	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
59	2F-phenyl	CH(M e)-O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	#
60	2,6-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,32
61	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,29
62	2,6-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
63	2F-phenyl	NH	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,33
64	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	N	H	A	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
65	2F-phenyl	bond	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,33
66	2F-phenyl	O	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,34
67	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
68	2F-phenyl	CH ₂ N	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,29
69	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	CH ₃	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
70	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	C	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35

71	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	A	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
72	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
73	2F-phenyl	CH ₂ O	2F	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
74	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#
75	phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,46
76	phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,46
77	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,56
78	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	1,76
79	2F-phenyl	cyclo-propyl	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,46
80	2F-phenyl	OCH ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
81	phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,54
82	phenyl	C≡C	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,63
83	2F-phenyl	C≡C	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,65
84	3F,5Cl-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,8
85	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,77
86	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,65
87	2F-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,58
88	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,59
89	2F-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,61
90	phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,69
91	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,75
92	2,3-diF-phenyl	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,77
93	3,4-diF-phenyl	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,8
94	4CF ₃ -phenyl	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98
95	2CH ₃ -phenyl	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,09*
96	4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,97*
97	4CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,93*

25

98	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,1*
99	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,08*
100	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,98*
101	3CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
102	3F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,87*
103	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2*
104	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,04*
105	2,6diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
106	2,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,83*
107	2F,6Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
108	2,3,6triF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
109	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
110	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
111	3CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
112	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,85*
113	2CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,88*
114	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,68
115	2F-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,53
116	phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,53
117	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,59
118	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,52
119	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,74
120	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,8
121	4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
122	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,89*
123	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,93*
124	4F-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,83*

125	3CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
126	3F-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
127	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,88*
128	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,91*
129	2F-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
130	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,9*
131	2CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,85*
132	2,6diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,8*
133	2,5diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
134	2F,6Cl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,89*
135	2,3,6triF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
136	2,6diCl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,87*
137	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
138	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
139	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
140	2,5diCl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,91*
141	3CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
142	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
143	2Cl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,9*
144	2CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,89*
145	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,95*
146	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,48
147	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,28
148	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	C	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,68
149	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,63
150	2CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48
151	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,56

152	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,55
153	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48
154	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,32
155	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,63
156	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,82
157	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,72
158	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,44
159	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,87*
160	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2,03*
161	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2,03*
162	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,89*
163	3CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,85*
164	3F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,89*
165	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,94*
166	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,97*
167	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,92*
168	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2*
169	3Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,95*
170	2CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,91*
171	4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,92*
172	2,6-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,89*
173	2F,6Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,92*
174	2,6diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,97*
175	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,3
176	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,89*
177	2,4-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,89*
178	2,5-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,99*

179	3CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,93*
180	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,9*
181	2CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,96*
182	4-CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2,0*
183	3,4-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,6
184	4pyridinyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,51*
185	2F,4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,95*
186	2F,4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,95*
187	4CN-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,84*
188	2,3,6-triF-	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,89*
189	2,5-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,89*
190	chexyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2,05*
191	2Cl,4F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,43
192	2,3-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48
193	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,24
194	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-C[(CH ₂) ₂]-CH ₂ -COOH	1,87
195	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,47
196	4F-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
197	phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,3
198	4Cl-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
199	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,36
200	4Me-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,39
201	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,35
202	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,35
203	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,41
204	2F-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,28
205	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32

206	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,05*
207	4F-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,97*
208	3CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,25*
209	3F-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,1*
210	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
211	4Cl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
212	2F-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,96*
213	3Cl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2*
214	4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,02*
215	2,6diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,94*
216	2,3,6triF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
217	2,6diCl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
218	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
219	2,5diCl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
220	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2*
221	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
222	3CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
223	2CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
224	4CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,96*
225	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
226	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
227	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,42
228	2F,4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.86*
229	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,07*
230	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
231	2CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
232	2Cl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,01*

233	4F-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
234	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
235	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,39
236	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,44
237	2F-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,26
238	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
239	2F, 6Cl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
240	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,26
241	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,42
242	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CF ₂ -COOH	2,16
243	4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,37
244	4F-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
245	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
246	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,3
247	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,3
248	4Cl-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,32
249	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,38
250	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,38
251	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,4
252	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,45
253	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48
254	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,38
255	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,36
256	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,39
257	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,42
258	2F-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,35
259	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	3,02

260	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,98
261	2F-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,94
262	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,66
263	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
264	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,46
265	3,5diCl-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,49
266	3,5diF-Phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,42
267	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,5
268	2F-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
269	2,6diCH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
270	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -C[(CH ₂) ₂]-	1,56
271	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,56
272	2,6diCH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,46
273	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,42
274	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,51
275	2F-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,37
276	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,42
277	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,31
278	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,33
279	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,36
280	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,37
281	4F-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
282	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,11*
283	2F-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
284	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,1*
285	4Cl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,07*
286	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,14*

287	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
288	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,02*
289	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,16*
290	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
291	2Cl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,05*
292	2F,4Cl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
293	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,09*
294	2,5diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,02*
295	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,56
296	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,54
297	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,47
298	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,44
299	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,01*
300	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,1
301	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
302	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,29
303	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,3
304	4-fluoro-indan-2-yl	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
305	indan-2-yl	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
306	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,41
307	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,43
308	indan-1-yl	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
309	4-fluoro-indan-1-yl	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,4
310	4Cl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,48
311	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,45
312	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,28
313	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,3

314	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,41
315	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,42
316	3F,4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,52
317	2,4,6-triF-	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,43
318	2Cl,4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,5
319	2F,3Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,49
320	3F,5Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,54
321	2,6-diF,4Cl-	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,52
322	2,3diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,59
323	2Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,48
324	2,4diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,6
325	3,5diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,63
326	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,34
327	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH(<i>cis</i>)	1,34
328	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH	1,45
329	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-cyclobutyl-COOH(<i>cis</i>)	1,46
330	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,16
331	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,11
332	3,5diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,11
333	3F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,57
334	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,65
335	2,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,61
336	2F,6Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,62
337	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,59
338	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,55
339	2F,3Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,7
340	2,4,6triF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,6

341	2,6diF,4 Cl-	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	#
342	2,3diCl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	#
343	2Cl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	#
344	2F,4Cl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	#
345	2Cl, 4F- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	#
346	3F,4Cl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	#
347	2,6diCl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1,71
348	3Cl,5F- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1,76
349	4Cl- phenyl	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	#)
350	4CF ₃ - phenyl	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.57
351	phenyl	CH ₂ O	3 CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.59
352	3,5-diCl- phenyl	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.6
353	3,5-diCl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	#
354	3,5-diF- phenyl	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.46
355	3,4-diCl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	#)
356	2,4-diCl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	#
357	3,4-diCl- phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.56
358	3,4-diF- phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.58
359	4-Cl- phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.73
360	3,4-diCl- phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.73
361	4- CF ₃ - phenyl	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.45
362	2,4,6- triF-	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.36
363	2F, 3Cl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.4
364	2F, 4Cl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.44
365	2Cl, 4F- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.44
366	3Cl, 5F- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.44
367	3F,4Cl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.45

368	2,6-diF, 4Cl-	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.45
369	2,3-diCl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.5
370	2Cl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.4
371	4-Cl- phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.67
372	3,4-diCl- phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.78
373	3,4-diF- phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.61
374	3,4-diF- phenyl	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.61
375	4Cl- phenyl	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.68
376	3,5-diF- phenyl	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.61
377	4 CF ₃ - phenyl	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.72
378	4 CF ₃ - phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.72
379	3,4-diCl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.5
380	3,5-diCl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.53
381	2,4-diCl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1.52
382	3,4-diF- phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.5
383	3,5-diF- phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.52
384	4CF ₃ - phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.62
385	2,3-diF- phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ - CHCH ₃ -	1.48
386	3,4-diCl- phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.66
387	4Cl- phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.57
388	3,5-diF- phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.62
389	2,3-diF- phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.57
390	3,4-diF- phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.56
391	4Cl- phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)-	1.6
392	3,4-diCl- phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	1.67
393	2,3-diF- phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)- (CH ₂) ₂ -	1.37
394	2,3-diF- phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - CH(CH ₃)- COOH	1.38

395	4-Cl-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.43
396	4-CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.47
397	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.39
398	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,6-dF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.34
399	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2,6-dF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.42
400	2,3-diF-phenyl	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-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	#
404	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	1.42
405	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	1.45
406	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2,3di F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.37
407	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,3di F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.35
408	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2,3di F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.53
409	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,3di F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.48
410	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2,3di F	N	O		B	trans cyclobutyl-COOH	1.41
411	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,3di F	N	O		B	cis-cyclobutyl-COOH	1.41
412	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,3di F	N	O		B	trans cyclobutyl-COOH	1.36
413	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,3di F	N	O		B	cis-cyclobutyl-COOH	1.35
414	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	cis-cyclobutyl-COOH	#
415	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	trans cyclobutyl-COOH	#
416	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	#
417	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#

418	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	cis-cyclobutyl-COOH	#
419	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.38
420	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.66
421	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.63
422	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.12
423	3,4-diF-phenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.09
424	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	trans cyclobutyl-COOH	#
425	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.11
426	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	<i>chiral2</i> -CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.2
427	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	<i>chiral1</i> trans cyclobutyl-COOH	1.37
428	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	cis cyclobutyl-COOH	1.39
429	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	trans cyclobutyl-COOH	1.35
430	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	cis cyclobutyl-COOH	1.36
431	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.5
432	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	trans cyclobutyl-COOH	1.35
433	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	cis cyclobutyl-COOH	1.35
434	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.47
435	4-Cl-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.49
436	4-CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.53
437	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.42
438	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.44
439	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CHCH ₃ -CH ₂ -COOH	1.49
440	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.5
441	4-Cl-phenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.38
442	2,3-diF-phenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.33

443	3,5-diF-nhenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.34
444	3,4-diCl-nhenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.44
445	4-Cl-nhenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.36
446	3,5-diF-nhenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.33
447	4-Cl-nhenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.53
448	3,5-diF-nhenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.48
449	4-Cl-nhenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂ -	1.52
450	3,5-diF-nhenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂ -	1.48
451	3,5-diF-nhenyl	C=C	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.39
452	3,5-diF-nhenyl	(CH ₂) ₂	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.36
453	3,5-diF-nhenyl	C=C	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂ -	1.59
454	3,5-diF-nhenyl	(CH ₂) ₂	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂ -	1.53
455	phenyl	cyclopropyl	3F	N	O		B	trans cyclobutyl-COOH	1.36
456	phenyl	cyclopropyl	3F	N	O		B	cis-cyclobutyl-COOH	1.39
457	phenyl	cyclopropyl	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.55
458	phenyl	cyclopropyl	3F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂ -	1.55
459	phenyl	cyclopropyl	3F	N	O		B	trans cyclobutyl-COOH	1.36
460	phenyl	cyclopropyl	3F	N	O		B	cis-cyclobutyl-COOH	1.39
461	phenyl	cyclopropyl	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.55
462	phenyl	cyclopropyl	3F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₂) ₂ -	1.55
463	3,5-diF-nhenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ COOH	1.51
464	3,5-diF-nhenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-COOH	1.53
465	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	1,3-cyclopentyl-COOH	1.27

* = determined with LC-MS method B
= NMR in accordance with proposed structure

§6. PHARMACOLOGICAL TESTS & DATA

In vitro functional activity (agonism) on human S1P5 receptors

The CHO-human-S1P5-Aequorin assay was bought from Euroscreen, Brussels
5 (Euroscreen, Technical dossier, Human Lysophospholipid S1P5 (Edg8) receptor, DNA
clone and CHO AequoScreen™ recombinant cell-line, catalog n°: ES-593-A, September
2006). Human-S1P5-Aequorin cells express mitochondrial targeted apo-Aequorin.
Cells have to be loaded with coelenterazine, in order to reconstitute active Aequorin.
After binding of agonists to the human S1P5 receptor the intracellular calcium
10 concentration increases and binding of calcium to the apo-Aequorin/coelenterazine
complex leads to an oxidation reaction of coelenterazine, which results in the
production of apo-Aequorin, coelenteramide, CO₂ and light (λ_{max} 469nm). This
luminescent response is dependent on the agonist concentration. Luminescence is
measured using the MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Agonistic effects of compounds are
15 expressed as pEC₅₀. Compounds were tested at a 10 points half log concentration
range, and 3 independent experiments were performed in single point's
measurements.

In vitro functional activity (agonism) on human S1P3 receptors

20 The CHO-human-S1P3- Aequorin assay (CHO/Gα16/AEQ/h-S1P₃) was established at
Solvay Pharmaceuticals. The plasmid DNA coding for the S1P3 receptor (accession
number in GenBank NM_005226 was purchased from UMR cDNA resource Centre
(Rolla, MO). The pcDNA3.1/hS1P3 construct carrying the mitochondrially targeted
apo-Aequorin and Gα16 protein was transfected in CHO K1 cell-line.
25 Human-S1P3-Aequorin cells express mitochondrial targeted apo-Aequorin. Cells have
to be loaded with coelenterazine, in order to reconstitute active Aequorin. After
binding of agonists to the human S1P3 receptor the intracellular calcium
concentration increases and binding of calcium to the apo-Aequorin/coelenterazine
complex leads to an oxidation reaction of coelenterazine, which results in the
30 production of apo-Aequorin, coelenteramide, CO₂ and light (λ_{max} 469nm). This
luminescent response is dependent on the agonist concentration. Luminescence is
measured using the MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Agonistic effects of compounds are
expressed as pEC₅₀. Compounds were tested at a 10 points half log concentration

range, and 3 independent experiments were performed in single point's measurements.

***In vitro* functional activity (agonism) on human S1P1 receptors (method A)**

- 5 The CHO-K1-human-S1P1-Aequorin assay was bought from Euroscreen *Fast*, Brussels (Euroscreen, Technical dossier, Human S1P1 (Edg1) receptor, DNA clone and CHO-K1 AequoScreen™ recombinant cell-line, catalog n°: FAST-0197L, February 2010). Human-S1P1-Aequorin cells express mitochondrial targeted apo-Aequorin. Cells have to be loaded with coelenterazine, in order to reconstitute active Aequorin. After
- 10 binding of agonists to the human S1P1 receptor the intracellular calcium concentration increases and binding of calcium to the apo-Aequorin/coelenterazine complex leads to an oxidation reaction of coelenterazine, which results in the production of apo-Aequorin, coelenteramide, CO₂ and light (λ_{max} 469nm). This luminescent response is dependent on the agonist concentration. Luminescence is
- 15 measured using the MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Agonistic effects of compounds are expressed as pEC₅₀. Compounds were tested at a 10 points half log concentration range, and 2 independent experiments were performed in single point's measurements.

20 ***In vitro* functional activity (agonism) on human S1P1 receptors (method B)**

- The CHO-K1-Human S1P1-c-AMP assay was performed at Euroscreen*fast*, Brussels (Euroscreen, Human S1P1 coupling G_{i/o}, (Edg1) receptor, catalog n°: FAST-0197C, December 2009).
- Recombinant CHO-K1 cells expressing human S1P1, grown to mid-log Phase in
- 25 culture media without antibiotics, detached, centrifuged and re-suspended. For agonist testing cells are mixed with compound and Forskolin and incubated at room temperature. Cells are lysed and cAMP concentration are estimated, according to the manufacturer specification, With the HTRF kit from CIS-BIO International (cat n°62AM2PEB).
- 30 Agonistic effects of compounds are expressed as a percentage of the activity of the reference compound at its EC₁₀₀ concentration, EC₅₀ is calculated and results are reported as pEC₅₀. Compounds were tested at a 10 points half log concentration range duplicated in 1 experiment.

Pharmacological data (receptor agonism) for selected compounds:

Compound	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 : determined using method A

5 S1P1^B : determined using method B

In vivo therapeutic model; T-maze

Age-related memory deficits occur in humans and rodents. Spontaneous alternation is the innate tendency of rodents to alternate free choices in a T-maze over a series of
10 successive runs. This sequential procedure relies on working memory and is sensitive

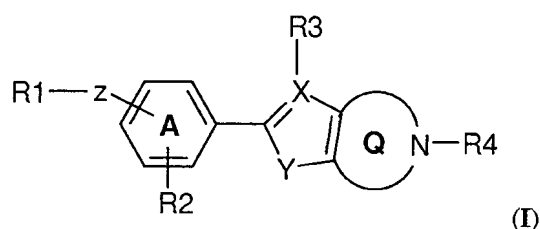
to various pharmacological manipulations affecting memory processes (*Aging and the physiology of spatial memory*. Barnes C.A. *Neurobiol. Aging* 1988:563-8; Dember WN, Fowler H. *Spontaneous alternation behavior*. *Psychol. Bull.* 1958, 55(6):412-427; Gerlai R. *A new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study*. *Behav Brain Res* 1998 5 95(1):91-101).

For this study, male C57BL/6J mice of 2 months or 12 months old were used in the spontaneous alternation task in the T-maze. In short, mice were subjected to 1 session containing 15 trials, consisting of 1 "forced-choice" trial, followed by 14 "free-choice" 10 trials. The animal was considered as entering one of the arms of the maze when all four paws are placed within this arm. A session is terminated and the animal is removed from the maze as soon as 14 free-choice trials have been performed or 15 min have elapsed, whatever event occurs first. The percentage of alternation over the 14 free-choice trials was determined for each mouse and was used as an index of working 15 memory performance. A compound of the invention was administrated p.o. for 21 days prior the T-maze assay and on the day of the T-maze at t = -30 min. It was found that compounds of the invention at doses ranging from 0.01 – 15 mg/kg/day reverse the age-related cognitive decline in the 12-month old C57BL6J mice with up to 100%. Thus, treated 12 month old mice were identical in their performance as 2 months old 20 vehicle-treated mice. (See Figure 1)

Conclusion: compounds of the present invention have a positive effect on age-related cognitive decline.

Claims

1. A fused heterocyclic derivative of the formula (I)



wherein

5 R1 is selected from

cyano,

(2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkyl, each optionally substituted with CN
or one or more fluoro atoms,

10 (3-6C)cycloalkyl, (4-6C)cycloalkenyl or a (8-10C)bicyclic group, each optionally
substituted with halogen or (1-4C)alkyl optionally substituted with one or
more fluoro atoms,

phenyl, biphenyl, naphthyl, each optionally substituted with one or more
substituents independently selected from halogen, cyano, (1-4C)alkyl
optionally substituted with one or more fluoro atoms, (1-4C)alkoxy
15 optionally substituted with one or more fluoro atoms, amino,
dimethylamino, and (3-6C)cycloalkyl optionally substituted with phenyl
which may be substituted with (1-4C)alkyl or halogen, and
phenyl substituted with phenoxy, benzyl, benzyloxy, phenylethyl or monocyclic
heterocycle, each optionally substituted with (1-4C)alkyl,

20 Z is a linking group -W-(C_n-alkylene)-T- wherein

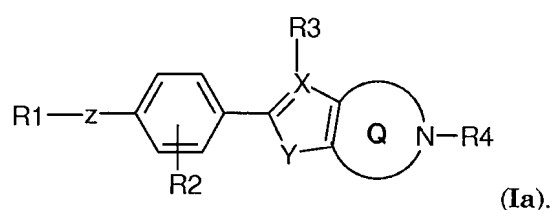
W is attached to R1 and selected from a bond, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-,
-CH=CH-, -C(CF₃)=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-,
-NH-CO- and trans-cyclopropylene;

n is an integer from 0 to 10; and

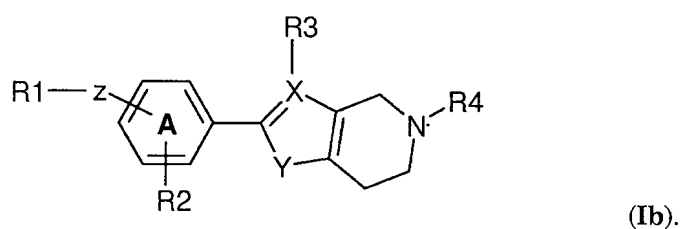
25 T is attached to the phenylene/pyridyl moiety and selected from a bond, -O-, -S-,
-SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C-, -C≡C-, and trans-cyclopropylene;

- R2 is H or one or more substituents independently selected from cyano, halogen, (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more halogen atoms, or (1-4C)alkoxy optionally substituted with one or more halogen atoms; ring structure **A** may contain one nitrogen atom;
- 5 X is selected from C or N; if X is C, R3 is selected from H and (1-4C)alkyl, otherwise R3 is not present;
- Y is selected from NH, O and S;
- structure **Q** is a 5-, 6- or 7- membered cyclic amine; and
- 10 R4 is (1-4C)alkylene-R5 wherein one or more carbon atoms in the alkylene group may independently be substituted with one or more halogen atoms or with (CH₂)₂ to form a cyclopropyl moiety, or R4 is (3-6C)cycloalkylene-R5, -CH₂-(3-6C)cycloalkylene-R5, (3-6C)cycloalkylene-CH₂-R5 or -CO-CH₂-R5, wherein R5 is -OH, -PO₃H₂, -OPO₃H₂, -COOH, -COO(1-4C)alkyl or
- 15 tetrazol-5-yl;
- or a pharmaceutically acceptable salt, a solvate or hydrate thereof or one or more N-oxides thereof.
2. The compound of claim 1, wherein
- 20 R1 is selected from (3-6C)cycloalkyl or a (8-10C)bicyclic group optionally substituted with halogen, (1-4C)alkyl, and phenyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, trifluoromethyl
- 25 and trifluoromethoxy;
- W is selected from a bond, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C≡C-, and trans-cyclopropylene; and
- n is an integer from 0 to 4; and
- R2 is H or one or more substituents independently selected from halogen,
- 30 (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more fluoro atoms or (1-4C)alkoxy optionally substituted with one or more fluoro atoms.
3. The compound of claim 1 or 2, wherein the compound has the structure (**Ia**)

87



4. The compound of any one of claims 1 -3, wherein the compound has the structure (Ib)



5

5. The compound of any one of claims 1 -4, wherein Y is O.
6. The compound of any one of claims 1 -5, wherein R4 is selected from
 10 $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$,
 $-CHCH_3-CH_2-COOH$, $-CH_2-CF_2-COOH$ and 1,3-cyclobutylene- $COOH$.
7. The compound of any one of claims 1 -6, wherein R1 is optionally substituted
 15 phenyl.
8. The compound of claim 7, wherein the optional substituents are one or more
 substituents independently selected from halogen, cyano, (1-4C)alkyl,
 (1-4C)alkoxy, trifluoromethyl and trifluoromethoxy.

- 20 9. The compound of any one of claims 1-8, wherein Z is $-CH_2O-$.

10. The compound of any one of claims 1-9, wherein X is N.

11. The compound of claim 1, selected from
 25 3-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-
 propionic acid,

- 3-{2-[4-(4-Chloro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-2-methyl-propionic acid,
- 3-{2-[4-Benzyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-butyric acid,
- 4-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-butyric acid,
- 5 4-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-2-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridine-5-yl}-butyric acid,
- 3-{2-[4-(Benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-propionic acid,
- 10 4-{2-[4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-butyric acid,
- 4-{2-[4-Benzyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-butyric acid,
- 4-{2-[4-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-2-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-butyric acid,
- 15 4-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-2-methyl-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-butyric acid,
- 4-{2-[4-(3,4-Dichloro-benzyloxy)-2-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-butyric acid,
- 4-{2-[4-(2-Fluoro-benzyloxy)-3-chloro-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-butyric acid,
- 20 4-{2-[4-(4-Chloro-benzyloxy)-3-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-butyric acid,
- 3-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl]-2-methyl-propionic acid,
- 25 3-{2-[4-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-2-methyl-propionic acid,
- 3-{2-[4-(4-Chloro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-2-methyl-propionic acid,
- 3-{2-[4-(4-2,3-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-butyric acid,
- 30 3-{2-[4-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-2-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-2-methyl-propionic acid,
- Cis and trans 3-{2-[4-(4-Trifluoromethoxybenzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-

- oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-cyclobutane carboxylic acid,
 Cis and trans 3-{2-[4-(3,4-Difluorobenzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-
 c]pyridine-5-yl}-cyclobutane carboxylic acid,
 3-[2-(4-(2-Fluoro-benzyloxy)-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridine-5-yl]-
 5 propionic acid,
 4-{2-[4-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-thiazolo-[4,5c]-pyridin-5-
 yl}-butyric acid,
 2-{2-[4-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-
 acetic acid,
 10 2-{2-[4-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridine-5-yl}-
 propionic acid,
 3-{2-[4-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c]-pyridin-5-
 yl}-cyclopentane carboxylic acid,
 4-{2-[4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-2-methyl-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo-[4,5c]-
 15 pyridin-5-yl}-pentanoic acid,
 4-{2-[4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-2-methyl-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c]-
 pyridin-5-yl}-2-methyl-butyric acid,
 4-{2-[4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-2-methyl-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo-[4,5c]-
 pyridin-5-yl}-3-methyl-butyric acid,
 20 3-{2-[4-(2-phenyl-cyclopropyl)-3-fluoro-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo-[4,5-c]-
 pyridin-5-yl}-cyclobutane carboxylic acid,
 4-(2-{4-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-vinyl]-phenyl}-6,7-dihydro-4H-oxazolo-[4,5c]-
 pyridin-5-yl)-butyric acid,
 4-(2-{4-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-ethyl]-phenyl}-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5c]-
 25 pyridin-5-yl)-butyric acid,
 or a pharmaceutically acceptable salt, a solvate or hydrate thereof or one or more
 N-oxides thereof.

12. The compound of any one of claims 1 to 11 for use in therapy.

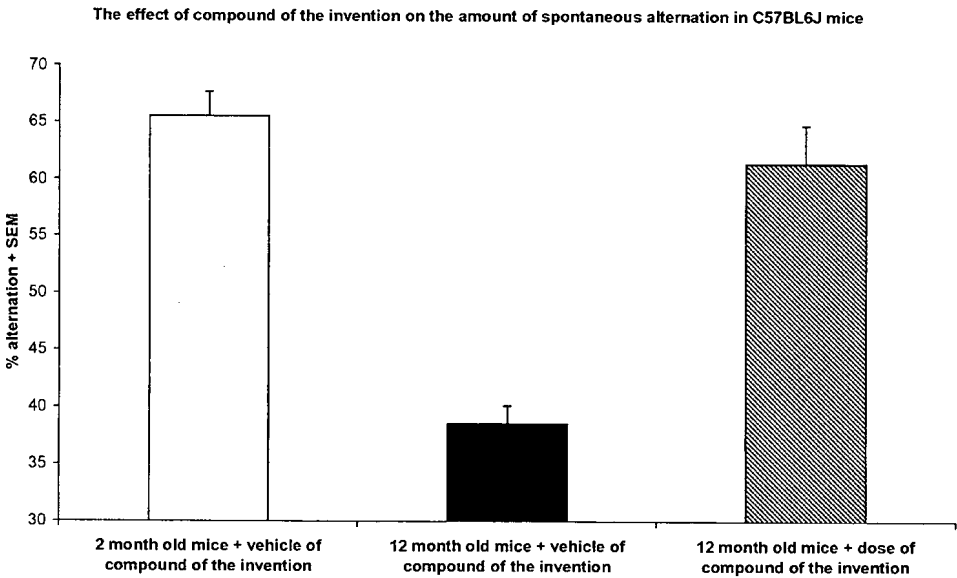
30

13. The compound of any one of claims 1 to 11 for use in the treatment, alleviation or
 prevention of diseases and conditions in which any S1P receptor is involved or in

which modulation of the endogenous S1P signaling system via any S1P receptor is involved.

14. The compound of claim 13, wherein the disease is a CNS disorder, such as a
5 neurodegenerative disorder, in particular selected from a cognitive disorder, Alzheimer's disease, (vascular) dementia, Nieman's Pick disease, and cognitive deficits in schizophrenia, obsessive-compulsive behavior, major depression, autism, multiple sclerosis and pain, and specifically a cognitive disorder, such as age-related cognitive decline.
- 10
15. A pharmaceutical composition comprising the compound of any one of claims 1 to 11 and at least one pharmaceutically acceptable auxiliary.
16. Use of the compound of any one of claims 1 to 11 for the manufacture of a
15 medicament for the treatment, alleviation or prevention of diseases and conditions in which any S1P receptor is involved or in which modulation of the endogenous S1P signaling system via any S1P receptor is involved.
17. The use of claim 16, wherein the disease is a CNS disorder, such as a
20 neurodegenerative disorder, in particular selected from a cognitive disorder, Alzheimer's disease, (vascular) dementia, Nieman's Pick disease, and cognitive deficits in schizophrenia, obsessive-compulsive behavior, major depression, autism, multiple sclerosis and pain, and specifically a cognitive disorder, such as age-related cognitive decline.
- 25

Figure 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061586

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D487/04	C07D491/04	C07D498/04	C07D513/04	A61P25/28
A61K31/429	A61K31/4355	A61K31/4365	A61K31/437	A61K31/55
ADD.				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/012010 A1 (UCB PHARMA SA [BE]; DENONNE FREDERIC [BE]; CELANIRE SYLVAIN [BE]; PROV) 31 January 2008 (2008-01-31) cited in the application 4-[2-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-yl]butan-2-ol; cis-3-[2-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-yl]cyclobutanol; Methyl-3-[2-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-yl]-3-oxopropanoate; 2-[2-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-yl]ethanol; 3-[2-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-yl]-3-oxopropanoate; -/-	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.	☒ See patent family annex.
* Special categories of cited documents :	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 August 2011	25/08/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Lange, Tim

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061586

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	y]phenyl}-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-yl]-3-oxopropanoic acid; Methyl-2-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-yl]acetate ; 2-[2-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-yl]-2-oxoethanol;; page 157; claim 17 5-acetyl-2-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-d][1,3]thiazole; page 160, line 3 - line 4; claim 17 [2-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-yl]acetic acid;; page 159, line 13 - line 14; claim 17 (2-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-4,5,7,8-tetrahydro-6H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl)acetic acid;; page 159, line 29 - line 30; claim 17 Pharmaceutical compositionsclaim 19 Use of compounds in therapy of cognitive impairment, Alzheimer's disease, schizophrenia, dementiaclaim 20 ----- SU 1 069 387 A1 (INST FIZ ORCH KHIM UGLEKHIMII [SU]) 30 November 1985 (1985-11-30) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-5H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-ethanol; page 1 & DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YUTILOV, YU. M. ET AL: "5-[.beta.-(p-Anisyl)-.beta.-hydroxyethyl]-2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydroimisazo[4,5-c]pyridine dihydrochloride with a spasmolytic effect", XP002613849, retrieved from STN Database accession no. 1986:142279 abstract ----- -/--	1,4,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061586

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YUTILOV, YU. M. ET AL: "Synthesis and antiviral activity of spinaceamine derivatives", XP002613847, retrieved from STN Database accession no. 1989:165603 abstract & KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL , 23(1), 56-9 CODEN: KHFZAN; ISSN: 0023-1134, 1989, -----	1,4,10
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YUTILOV, YU. M. ET AL: "Synthesis and biological activity of N-5-.beta.-hydroxyethylspinaceamines", XP002613848, retrieved from STN Database accession no. 1989:185916 abstract & KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL , 23(2), 160-3 CODEN: KHFZAN; ISSN: 0023-1134, 1989, -----	1,4,10
X	US 2009/192154 A1 (MAEKAWARA NAOMI [JP] ET AL) 30 July 2009 (2009-07-30) tables 1, 1-2, Compounds such as AS1-004, AS1-006,AS1-024, AS2-014, - AS2-018, AS2-024 - AS2-128 Pharmaceutical compositions:claim 18 Use in therapy of diseases characterized by cartilage destruction:claim 23 -----	1-3,6-9, 12,13, 15,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/061586

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008012010 A1	31-01-2008	EP 2049548 A1 US 2010009969 A1	22-04-2009 14-01-2010
SU 1069387 A1	30-11-1985	NONE	
US 2009192154 A1	30-07-2009	WO 2009084501 A1	09-07-2009

DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS COMO MODULADORES S1P

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona con nuevos derivados heterocíclicos fusionados que 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
10 modulación del sistema de señalización S1P endógeno a través de cualquier receptor 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
35 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.

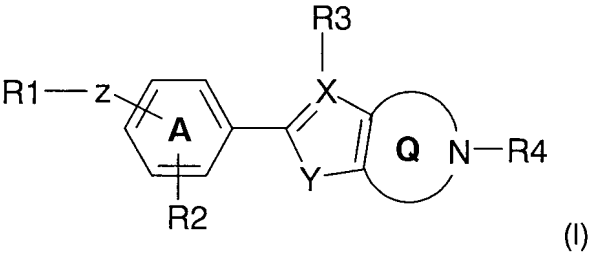
Los modulares del receptor S1P son compuestos que señalan como (ant) agonistas en uno o más receptores S1P. La presente invención se relaciona con moduladores del receptor S1P5, en particular agonistas, y preferiblemente con agonistas con selectividad sobre los receptores S1P1 y/o S1P3, en vista de los 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

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-(alquileno 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

5 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;

10 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;

Y se selecciona de NH, O y S;

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

y

20 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;

25 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 receptores 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.

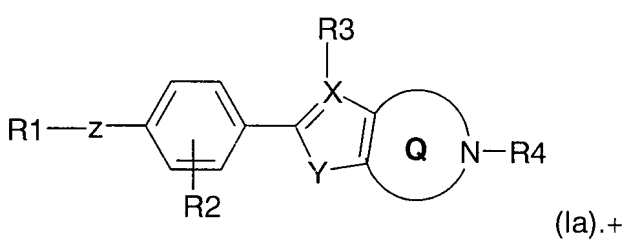
30 Los compuestos de la invención son moduladores del receptor S1P, en particular del receptor S1P5. Más específicamente, los compuestos de la invención son agonistas del receptor S1P5. Los compuestos de la invención son útiles para tratar, aliviar y evitar enfermedades y afecciones en las que está (están) involucrados (cualquier) receptor (es) S1P - en particular S1P5 - o en las que está involucrada la modulación del sistema de
35 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.

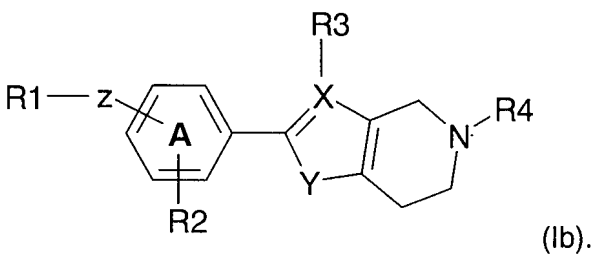
En una realización preferida de la invención, los compuestos tienen la fórmula (I) en donde

- 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.

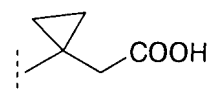
En otra realización, el compuesto de la invención tiene la estructura (Ia)



- 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 -(CH₂)₂-OH, -CH₂-COOH, -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₃-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH, -CH₂-C(CH₃)₂-COOH, -



CHCH₃-CH₂-COOH, -CH₂-CF₂-COOH, -CO-CH₂-COOH, 1,3-ciclobutileno-COOH, -(CH₂)₂-PO₃H₂, -(CH₂)₃-PO₃H₂, -(CH₂)₂-OPO₃H₂, -(CH₂)₃-OPO₃H₂, -CH₂-tetrazol -5- ilo, -(CH₂)₂-tetrazol -5- ilo y -(CH₂)₃-tetrazol -5- ilo. Los grupos R₄ preferidos se seleccionan de -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₃-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH, -CH₂-C(CH₃)₂-COOH, -CHCH₃-CH₂-COOH, -CH₂-CF₂-COOH y. Se prefieren altamente -(CH₂)₂-COOH, -CHCH₃-CH₂-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH y 1,3-ciclobutileno-COOH. En particular se prefiere -CH₂-CHCH₃-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.

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

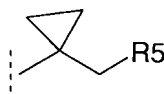
Adicionalmente, en una realización de la invención, Z es el grupo de enlace -W-(CH₂)_n-T-, el significado del cual se selecciona de un enlace, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NH-, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CCH₃-O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S-, -S-CH₂-, -CH₂-SO₂-, -SO₂-CH₂-, -CH₂-NH-, -NH-CH₂-, y trans-ciclopropileno.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

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.

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
5 (entre otros) ser sustituidos independientemente con (CH₂)₂ para formar un grupo

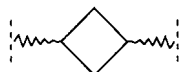
funcional ciclopropilo, lo que significa formar un grupo R4 tal como .

El término alquino (C 2-4) significa un grupo alquino 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 etino, propargilo, 1-butino, 2-butino, etc.

10 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
15 ciclohexeno.

El término cicloalquileo (C 3-6) significa un grupo alquilo 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
20 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.

25 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
30 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
35 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

5 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

10 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

15 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 aceptable del mismo, que incluye compuestos de la fórmula (I) etiquetados

20 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

25 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

30 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

35 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 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.

5 LEYENDA PARA LAS FIGURAS

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.)

10 Se destinan los siguientes ejemplos a ilustrar adicionalmente la invención en más detalle.

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 ¹³C RMN, APT) en el disolvente indicado utilizando un Bruker ARX 400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz) 00 K, a menos que se indique lo contrario. Se llevan a cabo los experimentos ¹⁹F RMN y ¹³C RMN sobre un espectrómetro Varian Inova 500 que opera a 11.74 T (499.9 MHz para ¹H; 125.7 MHz para ¹³C; 50.7 Mhz, 470.4 MHz para ¹⁹F) 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, ¹³C) o CCl₃F (¹⁹F). 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 doblete), 's'
25 (singulete), 'bs' (bs) y 'm' (multiplete). Las señales NH y OH se identifican después de mezclar la muestra con una gota de D₂O.

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 I₂.

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

35 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.

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

- 5
- 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
- 10
- PDA se divide 1:1 y se conecta a un Waters 2424 ELSD.

El ELSD tiene los siguientes parámetros:

Presión de gas: 40 psi

Dice de datos 20 puntos/ seg

Ganancia 500
- 15
- Constante de tiempo 0.2 seg

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:
- 20
- Rango de exploración: 117-900 Amu

Polaridad: positiva

Formato de datos: centroide

Tiempo por exploración: 0.500 seg

Tiempo de interexploración: 0.05 seg
- 25
- Capilaridad 2.5 kV

Cono 25 V

Extractor 2 V

Lentes RF 0.5 V

Temp. de fuente 125° C
- 30
- Temp. de gas de desolvación 400 ° C

- 5

Gas cono 100 L/Hr

Gas de gas de desolvación 800 L/Hr

Resolución LM 1 15

Resolución HM 1 15

Energía de ión 0.5

Multiplicador 500 V

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.

El método LC es:

etapa	tiempo total	flujo (ul/min)	A (%)	B (%)
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
- 15

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
- 20

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

Polaridad: positiva
- 25

Modo de exploración: pefil

Resolución Q1: UNIDAD

Tamaño de etapa: 0.10 amu

Tiempo por exploración: 0.500 seg

NEB: 10
- 30

CUR: 10

IS: 5200

TEM: 325
DF: 30
FP: 225
EP: 10

5 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.

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

10 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%.

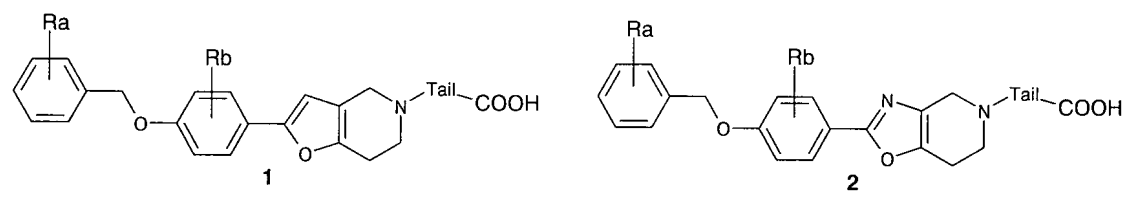
15 §2. ABREVIATURAS

	ACE-Cl	cloroformato de 1-Cloroetilo
	9-BBN	dímero 9-borabicyclo [3.3.1] nonano
	CHCl ₃	Cloroformo
	CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
20	CH ₃ CN	Acetonitrilo
	CuBr ₂	Bromuro de cobre (II)
	DBU	1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
	DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
25	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	Et ₃ N	Trietilamina
	Et ₂ O	Éter de dietilo
	EtOH	Etanol
30	EtOAc	Acetato de etilo
	HCl	Cloruro de hidrógeno
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	KHCO ₃	Bicarbonato de potasio
	KI	Yoduro de potasio
35	KOH	Hidróxido de potasio
	KOtBu	Terc- butóxido de potasio
	MeOH	Metanol
	NaBH ₄	Borohidruro de sodio

	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	NaI	Yoduro de sodio
	NaOH	Hidróxido de sodio
	NaOtBu	Terc- butóxido de sodio
5	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	NBS	N-Bromosuccinimida
	iPr ₂ O	Éter de diisopropilo
	TA	Temperatura ambiente
	SiO ₂	Gel de sílice
10	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TMSCl	Clorotrimetilsilano
	TMSOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

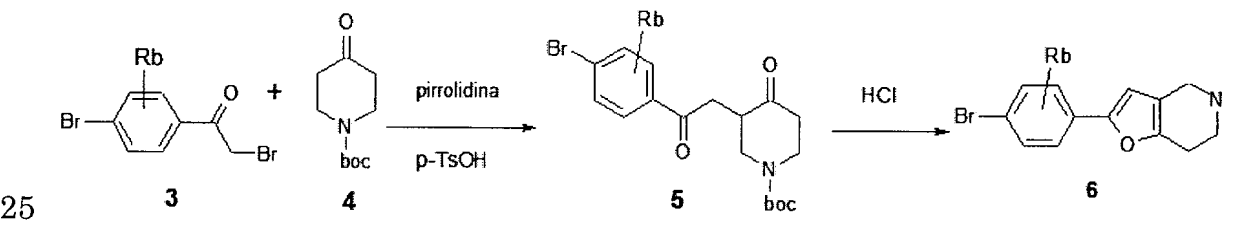
§3. ASPECTOS GENERALES DE LA SÍNTESIS

15 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 piperidina-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.

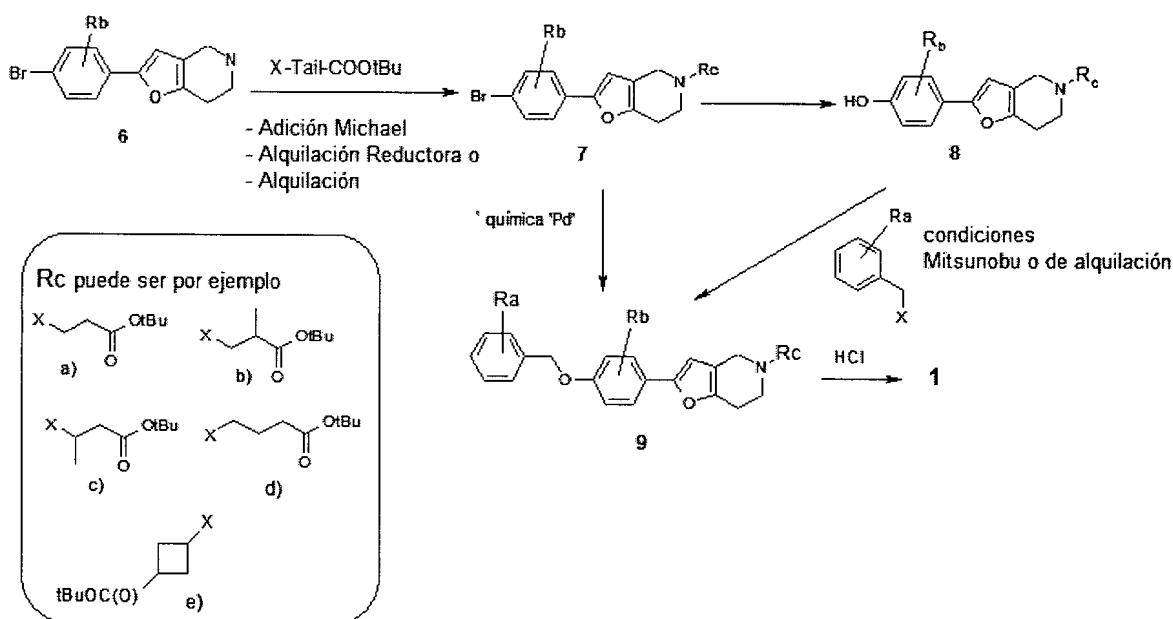
Esquema 1. Síntesis del intermedio clave 6



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

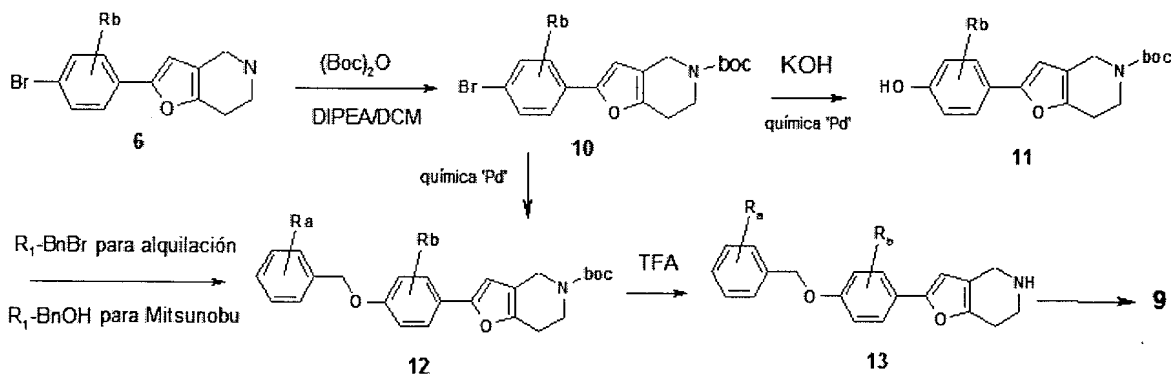
14



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 bencílicos. 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.

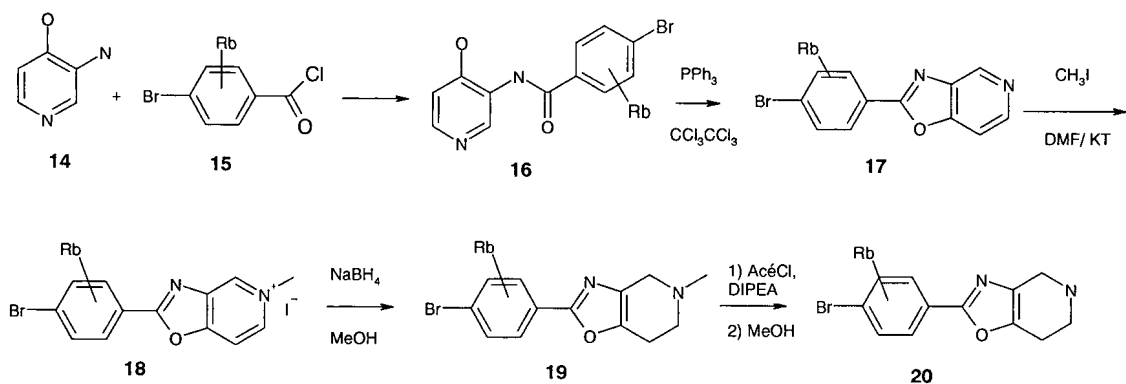
Esquema 3. Ruta B para los compuestos 1



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

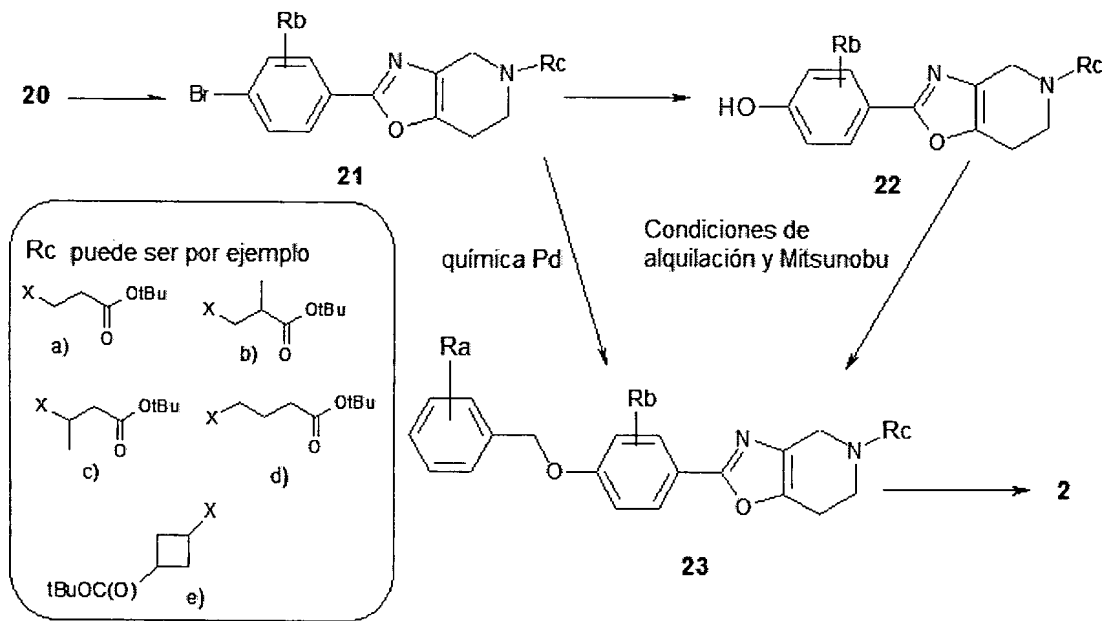
16, cuyo anillo se cierra posteriormente a 17 al utilizar trifenilfosfina y hexacloroetano. La metilación de la piridina en 17 a la sal cuaternaria 18 y reducción posterior de 18 con borohidruro de sodio produce el compuesto 19. El compuesto 19 se desmetila con cloroformato de 1-Cloroetilo para proporcionar el intermedio clave 20.

5 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



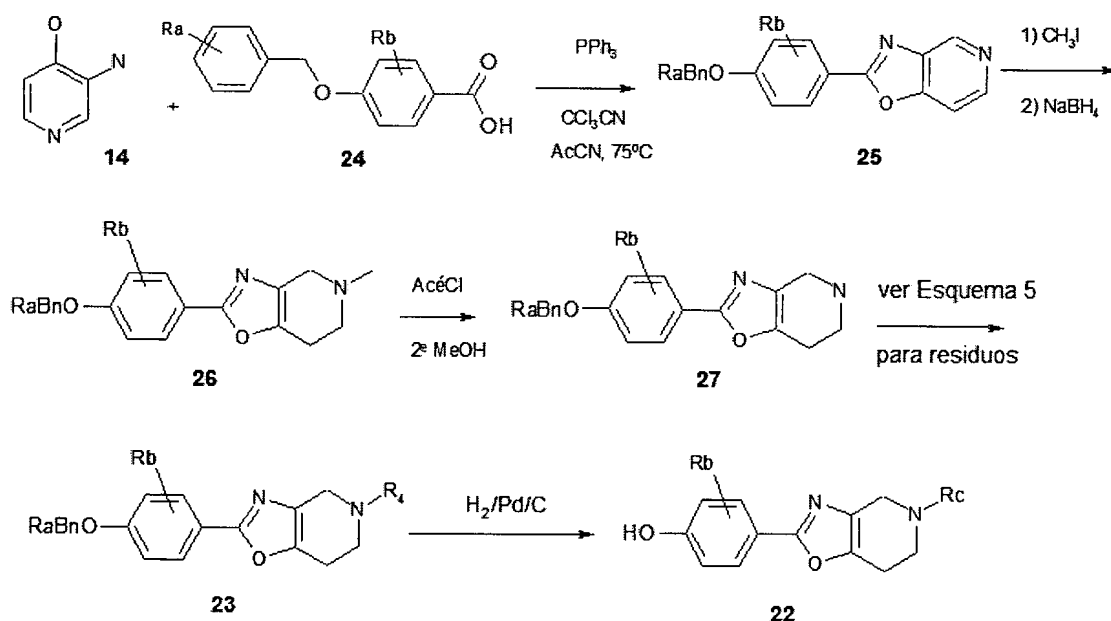
15

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. 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

tricloroacetronitrilo. 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, que se desmetila con ACE-Cl para dar 27. Finalmente, los residuos

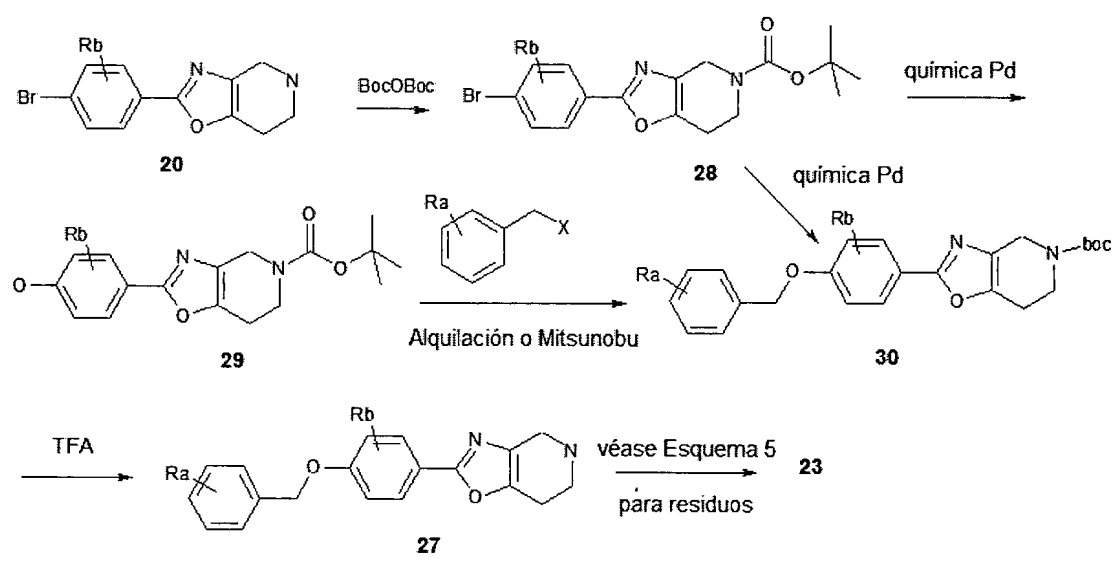
5 Esquema 6. Ruta D para los compuestos 2



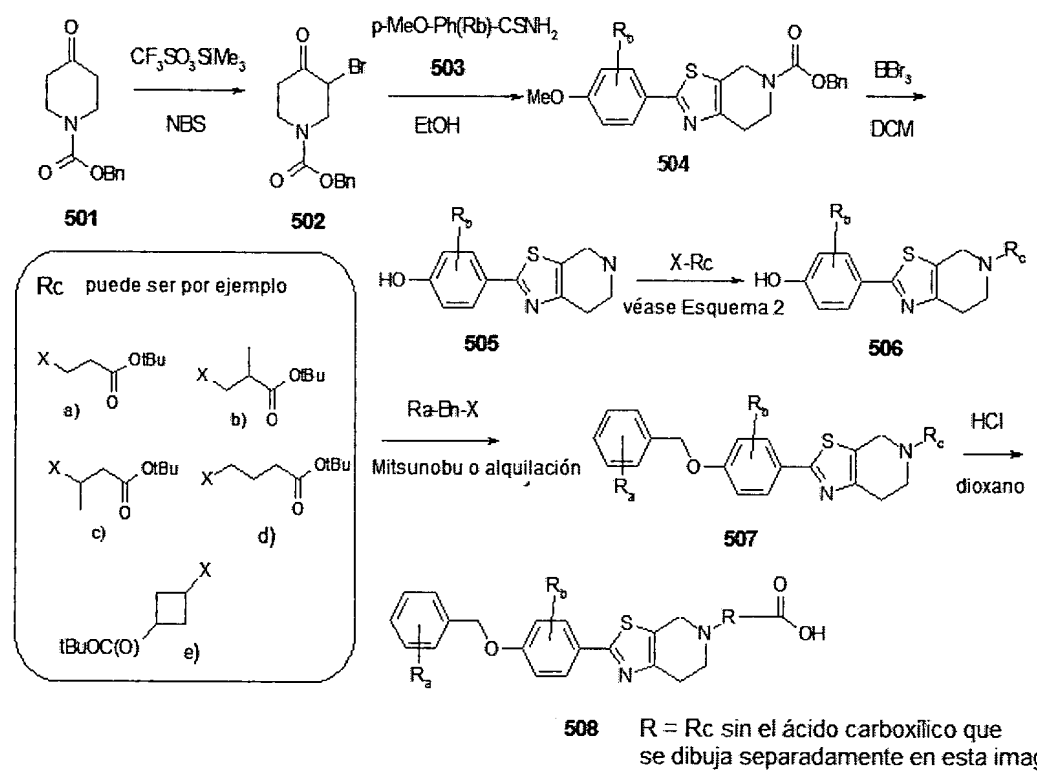
se introducen en 27 para dar el compuesto 23. Desde aquí, el grupo t-butilo en 23 se puede eliminar bajo condiciones ácidas para dar el compuesto 2. Por otro lado, el bencilo en 23 se puede eliminar mediante hidrogenación para dar los derivados de fenol 22.

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 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

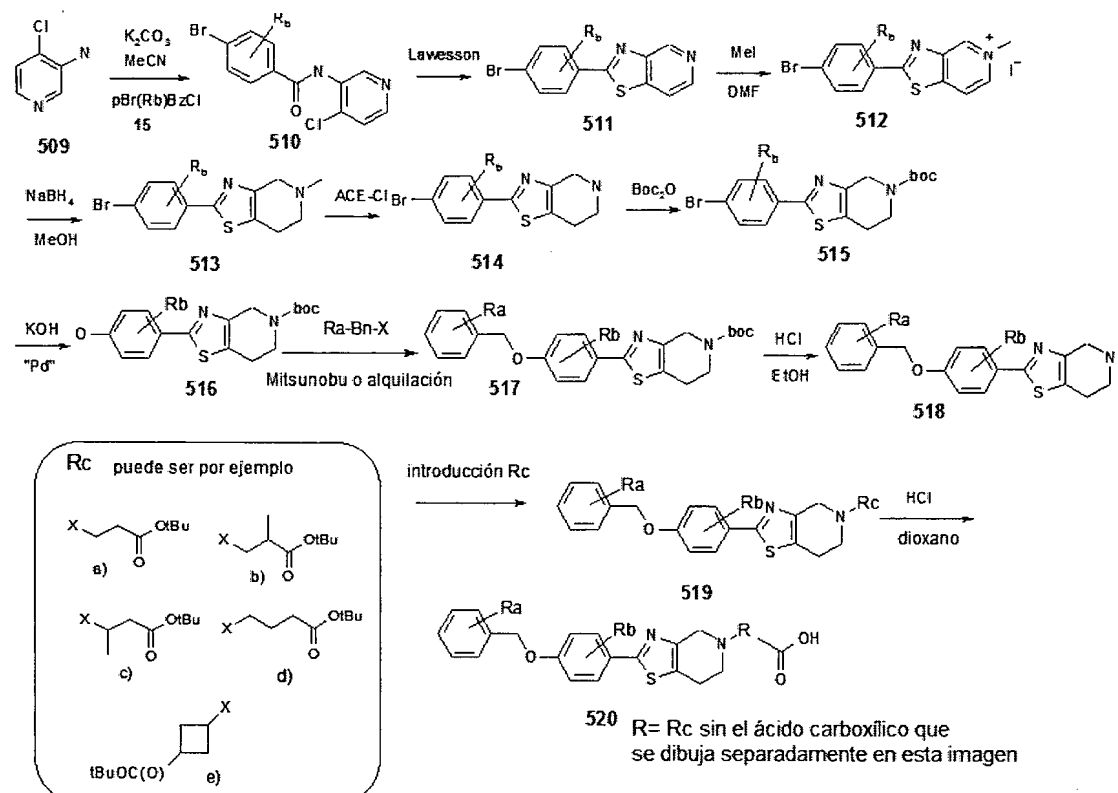


Esquema 8



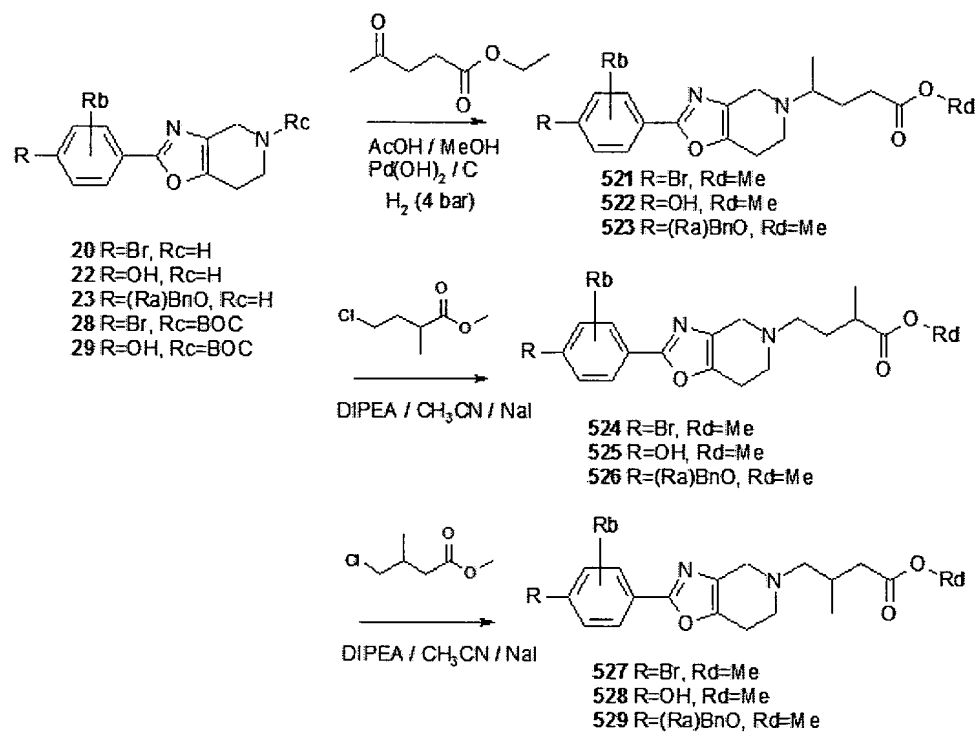
Los derivados de tiazol 508 y 520 se sintetizan como se describe en el Esquema 8 y 9. Los ajustes de los grupos R en los reactivos lleva a la introducción de Ra, Rb y Rc.

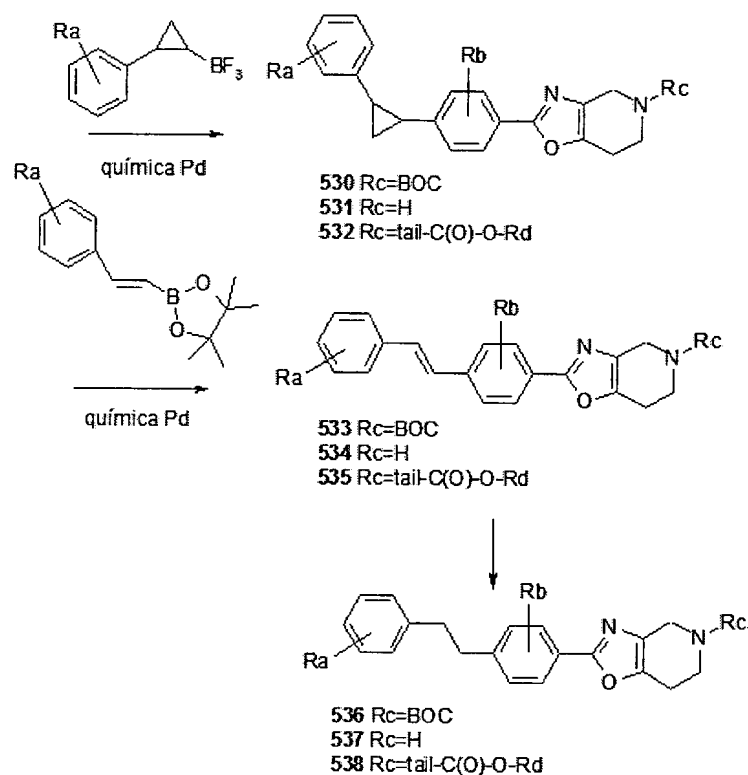
Esquema 9



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 redisuelve 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).

10 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 eg). 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.

15 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 eg) 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.

25 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 Na₂SO₄, se concentran in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar 7c puro.

35 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 NaHCO₃ (15 ml/ mmol). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, 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
5 apropiadamente (1.1 eq), acetato de paladio (II) (0.02 eq), 2-dit-butilfosfino -3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil- 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
10 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)-
15 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 NaHCO₃ (10 ml/ mmol). 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 8 en rendimientos que varían de 25-85%.

20 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
25 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 9 puro en rendimientos que varían de 80-90%.

30 Método B) el compuesto 8 se disuelve en N,N'- dimetilacetamida (4 ml/ mmol) y a 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
35 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 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 se necesita empujar la reacción hasta terminación. Los disolventes se evaporan y se
5 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), dimetilamino piridina (DMAP, 0.05 eq) y dicarbonato de t- butilo (1.1 eq). La mezcla se
10 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 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 de columna de gel de sílice para dar el compuesto 10 en
15 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 -2',4',6'- trisopropilbifenilo (0.04 eq) y tris-(dibencilidenoacetone)- dipaladio (0) (0.02 eq). La
20 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 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%.

25 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 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
30 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 12 en rendimientos que varían de 80-90%.

35 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, 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 compuesto 12 en rendimientos que varían de 70-90%.

- 5 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'-triisopropilbifenilo (0.06 eq) y tris-(dibencilidenoacetone)- 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%.

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

- 15 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.

- 25 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 (MgSO_4), se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar 9a puro.

- 30 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 [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.

- 35 c) Introducción del éster de t- butilo de ácido butírico. El compuesto 13 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
5 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 potasio (2 eq), t-butil 4-bromo -butanoato (1.1 eq) y yoduro de potasio (1.1 eq). La mezcla
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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.

- 5 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.

- 10 El compuesto 20 se suspende en metanol (10 ml/ mmol) y se agrega DIPEA (2.05 eq). 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. Los disolventes se evaporan y el residuo se redissuelve en EtOAc y se extrae con una
15 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 21a en rendimientos que varían de 50-90%

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

- A una solución del compuesto 20 en DMF (6 ml/ mmol) se agrega 1,8-diazabicyclo
20 [5.4.0] undec-7-eno (DBU, 3 eq) y metacrilato de t- butilo (5 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 para dar 21b puro.

- 25 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 eq) y borohidruro triacetoxi de sodio (1.8 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
30 triacetoxi de sodio (1.4 eq). Después de completar la reacción, 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 el compuesto puro 21c.

- 35 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.

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 bencílico sustituido apropiadamente (2 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 (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 tetrabutilamonio (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 bencílico 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%.

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 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 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.

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 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 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.

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

- 5 a) introducción del éster de butilo de ácido propiónico.

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 10 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.

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 15 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.

20 El compuesto 27 se suspende en 1,2-dicloroetano (6 ml/ mmol). A esta suspensión se agrega t-butylacetoacetato (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-butylacetoacetato (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) 25 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.

- 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 30 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 35 cromatografía de columna de gel de sílice para producir 23d.

- e)) Introducción del ácido 3-ciclobutanocarboxílico.

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 solución se diluye con 5% de NaHCO_3 (15 ml/ mmol) y la mezcla se extrae con DCM. Las
5 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.

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
10 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.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 28. A una suspensión
15 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 de columna de gel de sílice para dar el compuesto puro 28 en rendimientos que varían de
20 70-90%.

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-butilfosfino -2',4',6'- trisopropilbifenilo (0.04 eq) y tris-(dibencilidenoacetone) -dipaladio (0)
25 (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%.

30 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 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
35 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 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) 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 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 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'- triisopropilbifenilo (0.06 eq) y tris-(dibencilidenoacetona)- 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 NaHCO₃ (10 ml/ mmol). 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 30 en rendimientos que varían de 30-80%.

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 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 el compuesto 27 que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

§5. SÍNTESIS DE COMPUESTOS ESPECÍFICOS

(Véase Tabla 1)

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.

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.

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 redisuelve 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 resultante se vierte en agua (1.5L). La capa de agua se extrae con DCM (3x300 ml) 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 (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 de petróleo, 1/1, v/v.

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 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 redisuelve 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 (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 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-(dibencilidenoacetona)-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 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 (éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1, v/v, R_f 0.1) para dar el compuesto puro 8a ($R_b=\text{H}$, 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, $R_a=2\text{F}$, $R_b=\text{H}$). El compuesto 8a ($R_b=\text{H}$, 1.24 g, 3.61 mmol) se disuelve en N,N-dimetilacetamida (10 ml) y a esta solución se agrega trifenilfosfina (1.33 g, 5.06 mmol, 1.4 eq), azodicarboxilato de diisopropilo (1 ml, 5.05 mmol, 1.4 eq) y alcohol 2-fluorobencílico (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, R_f 0.3) 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 (éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/1, v/v a 2/1, v/v) para dar el compuesto puro 9a ($R_a=2\text{F}$, $R_b=\text{H}$, 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 ($R_a=2\text{F}$, $R_b=\text{H}$, 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 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, $\text{DMSO}-d_6$): 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 (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 ($R_b=\text{H}$). A una suspensión del compuesto 6 ($R_b=\text{H}$, 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 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 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 purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: 100% DCM) para dar el compuesto 10 ($R_b=\text{H}$, 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, 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 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 MgSO_4 , 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, R_f 0.65) para dar 9b puro ($R_a=4\text{Cl}$, $R_b=\text{H}$, 0.1 g, 28%) como un aceite incoloro. LC-MS (Método A): Tr 1.88, $[\text{M}+\text{H}]$ 482.

- 5 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 ($R_a=4\text{Cl}$, $R_b=\text{H}$, 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
10 seca in vacuo para dar el compuesto 77 (0.09 g, 74%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 16.42 (q, 1 C), 20.36 (t, 1 C), 35.17 (d, 1 C), 48.74 (t, 1
15 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.

- Éster de t- butilo de ácido 2-[4- (Benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c]
20 piridina -5- carboxílico 12 ($R_a=R_b=\text{H}$). El compuesto 11 ($R_b=\text{H}$, 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 hrs a temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC (DCM/ MeOH, 98/2,
25 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 12 ($R_a=R_b=\text{H}$, 1.03 g, 95%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.4
30 (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, 1H); 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, $R_a=R_b=\text{H}$). El compuesto 12 ($R_a=R_b=\text{H}$, 1.03 g, 2.54 mmol) se disuelve en DCM (20 ml) y se agrega ácido trifluoroacético (1.5 ml). La solución se somete a reflujo durante 16 hrs, después de
35 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 (Ra=Rb=H, 0.67g, 86%) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (Método A): Tr 1.50, [M+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, Ra=Rb=H). El compuesto 13 (Ra=Rb=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-(dibencilidenoacetona)- 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, Rf 0.1) para dar el compuesto puro 8d (Rb=H, 4.0 g) como un sólido amarillo. LC-MS (Método A): Tr 1.21, [M+H] 358.

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 (Rb=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 temperatura ambiente después de ese tiempo el análisis TLC (éter de dietilo, Rf 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 (Ra=2F, Rb=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 (Ra=2F, Rb=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 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 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-d₆) δPPM: 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.

5 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
10 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
15 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, Rf 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.

20 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
25 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
30 (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
35 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 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
5 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
10 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]
15 piridina -5- il]- propiónico (23a, Ra=Rb=H). El compuesto 21a (Rb=H, 0.9 g, 2.21 mmol) se
disuelve en tolueno desgasificado (7 ml) y a la solución se agrega carbonato de cesio
(1.08 g, 3.3 mmol), alcohol bencílico (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
20 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]-
25 propiónico (47). El compuesto 23a (Ra=Rb=H, 0.71 g, 1.63 mmol) se disuelve en una
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 -
30 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.

Éster de t- butilo de ácido 4-[2-(4- Bromo -fenil) -6,7 -dihidro-H-oxazolo[4,5-c]
35 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

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.

- 5 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 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.
- 10
- 15 Ácido 4-{2-[4- (2,3 -Difluoro- benciloxi) -fenil]} -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -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
- 20 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.
- 25 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=
- 30 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:
- 35 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, 1.74 (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.

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.

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 (Na_2SO_4) para dar 25 crudo ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$) como aceite que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-(4-Benciloxi -fenil) -5- metil-4,5,6,7-tetrahidro -oxazolo[4,5-c] piridina (26, $\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$). A una solución de 25 crudo ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 117 mmol) en DMF (540 ml) se
 5 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
 10 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 (Na_2SO_4) y se concentran para dar 26 crudo ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$) como un sólido amarillo que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 2-(4-Benciloxi -fenil) -4,5,6,7- tetrahidro-oxazolo[4,5-c] piridina (27, $\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$). A una solución enfriada (0° C) del compuesto 26 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 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.
 20 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 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$) en un rendimiento total de 20% con
 25 base en 25 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$).

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 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 13.45 g, 43.9 mmol) en DMF (270 ml) se agrega 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (3 eg) y metacrilato de t- butilo (28.54 ml, 175.6 mmol, 4 eq). La mezcla se calienta a 125° C
 30 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 (eluyente: éter de dietilo/ éter de petróleo, 1/2 a 3/1, v/v) para dar 23b ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 14.58 g, 74%) como un aceite.

35 Ácido 3-[2-(4-Benciloxi -fenil) -6,7 -dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il] -2- metil- propiónico (146). El compuesto 23b ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 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, ¹JCF=272.5 Hz, 1 C), 125.34 (d, ³JCF=3.6 Hz, 2 C), 127.63 (d, 2 C), 128.05 (d, 2 C), 128.51 (s, ²JCF=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, [M+H] 461.

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-d₆), δppm: 1.19 (d, J=7.4 Hz, 3 H), 3.00 - 3.12 (m, 3 H), 3.18 (dd, J=13.2, 5.3 Hz, 1 H), 3.52 (dd, 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, J=9.0 Hz, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 4 H), 7.81 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 10.57 - 11.92 (bs, 1 H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆), 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, [M+H] 427.

Ácido 3-{2-[4- (4-(2,3 -Difluoro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il} -2- butírico (175). El compuesto 175 se prepara siguiendo la ruta C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δppm: 1.27 (d, 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, [M+H] 429.

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-d₆), δppm: 1.29 (d, 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, J=8.7, 2.2 Hz, 1 H), 7.10 (dd, 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, J=8.7 Hz, 1 H), 11.01 (br. s., 1 H); LC-MS (Método A): Tr 1.56, [M+H] 479.

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.

10 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'-triisopropilbifenilo (346mg, 0.82 mmol, 0.04 eq) y tris-(dibencilidenoacetone)- dipaladio (0) 15 (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 in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice 20 (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 hidróxido de sodio (27 ml, 2N, 3 eq). A esta mezcla se agrega bromuro de 25 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 secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante 30 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 agrega ácido trifluoroacético (8.5 ml, 111 mmol, 6 eq). La solución se somete a reflujo 35 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 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.

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 eq). La mezcla se agita durante 30 minutos a 0° C. Luego, se agrega N-bromosuccinimida (21.2 g, 119.3 mmol, 1.02 eq) y se continúa la agitación durante 16 hrs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con 5% de NaHCO₃ y la capa orgánica se seca (MgSO₄) 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 Na₂SO₄ y la capa orgánica se seca (MgSO₄) 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 R_b se pueden preparar al seleccionar una (R_b)- 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=F, R_b=H, R_c=C₂).

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=H, R_c=C₂). A una suspensión de 505 (R_b=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 NaHCO₃ y la capa orgánica se seca (Na₂SO₄) 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 (R_b=H, R_c=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 eq), azodicarboxilato de diisopropilo (0.33 ml, 1.7 mmol, 1.25 eq) y alcohol 2-
 5 fluoro bencílico (0.17 ml, 1.56 mmol, 1.15 eq) 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,
 10 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
 15 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),
 20 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
 25 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, R_f 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
 30 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, R_f 0.7) revela que se completa la reacción. La
 mezcla se concentra in vacuo y al aceite se agrega NaHCO₃ (5% de solución, 200 ml) y la
 suspensión se extrae con DCM (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan
 35 sobre MgSO₄, 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.

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.

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,
5 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
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
10 (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.

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]
15 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=3,5diF, 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
durante 6 hrs, después de ese tiempo el análisis LCMS muestra que se completa la
20 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, 3/1, v/v). 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
25 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 (R_a=3,5diF, 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 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
35 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, R_f 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 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 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 -

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.

5 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
10 (0.85 g, 5.6 mmol). La mezcla se agita a 60° C durante 16 hrs, después de ese tiempo se
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
15 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
20 del compuesto puro 394. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 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, [M+H] 457.

25

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
30 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.

35

El compuesto 22 (Rb=2Me, Rd=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 (Ra=2,3-diF, Rb=2Me, Rd=H) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 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, [M+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
5 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
10 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%).
- 15 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.
- 20 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
25 (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)
30 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
35 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.

- 5 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 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
10 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 (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)
15 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).

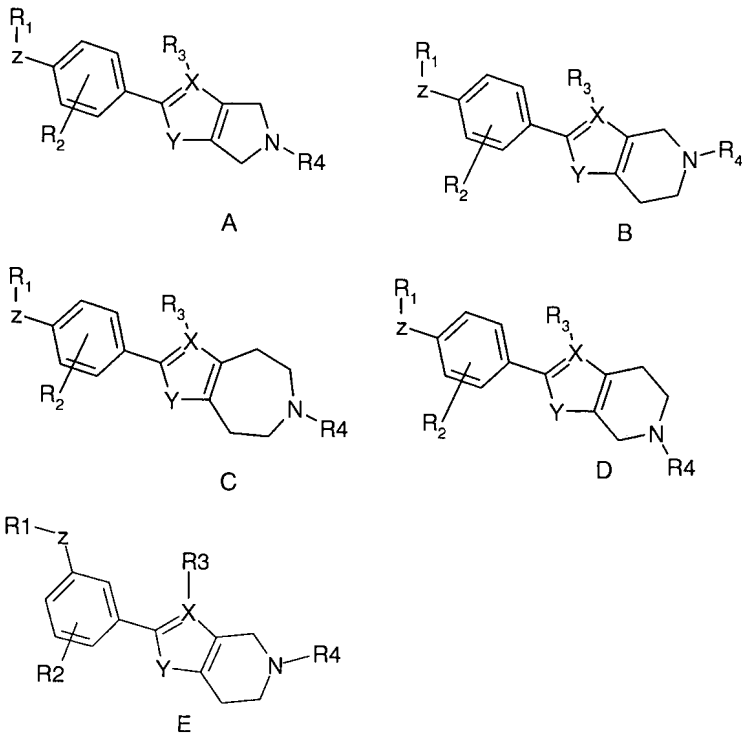
Éster de t- butilo de ácido 3-[2-(4-hidroxi -3- F -fenil) -4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo[4,5-c] piridina] -2- metil- propiónico (+) y (-) enantiómeros de 22b (Rb=3F). El
25 compuesto 22b (Rb=H) se hace como una mezcla enantiomérica como se describe en el Esquema 5. La mezcla enantiomérica se separa mediante HPLC quiral utilizando el siguiente sistema HPLC quiral. Fase estacionaria: Chiralcel OD-H (5 micra); fase móvil: n-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 H) 7.61 - 7.73 (m, 2 H).
30

Ácido 3-{2-[4- (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-Heptano/DCM/ etanol (50/50/1) + 0.1% de DEA; índice de flujo: 1 ml/min; Inyección: 5 μ l;
35

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.

5

Tabla 1



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 -COOH	1,32
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 -	1,46

								CH(CH ₃)- COOH	
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 - COOH	1,65
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-	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -	1,77

	fenilo							COOH	
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- fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ - COOH	1,74
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 -	1,82*

								COOH	
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 -	1,28

								COOH	
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-	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-	1,85*

	fenilo							CH ₂ -COOH	
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-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ -COOH	2,0*
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 -	1,39

								COOH	
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-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,94*
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	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -	1,26

			O					COOH	
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 O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1,32
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-	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-CH(CH ₃)-	1,42

	fenilo		O					CH ₂ -COOH	
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
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-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,45
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-	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-	1,34

	fenilo							COOH (trans)	
327	3,5diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH(cis)	1,34
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 -CH(CH ₃)-COOH	1,6

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-	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -	1.46

	fenilo							COOH	
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)- COOH	1.72
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 -	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -	1.62

	fenilo							CH(CH ₃)- COOH	
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 - CH(CH ₃)- COOH	1.6
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-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-(CH ₂) ₃ - COOH	1.38
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- COOH	1.39
429	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	trans ciclobutil-	1.35

								COOH	
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-COOH	1.35
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
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)- COOH	1.52
450	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	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)- COOH	1.59
454	3,5-diF-fenilo	(CH ₂) ₂	H	N	O		B	-CH ₂ - CH(CH ₃)- COOH	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-propilo	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.55
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 coelanterazina, 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-Aeqorin 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. 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-
 5 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 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
 10 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)

El ensayo CHO-K1-humano-S1P1-Aeqorin se compra de Euroscreen Fast, Brussels (Euroscreen, Technical dossier, receptor S1P1 Humano (Edg1), clon de ADN y
 15 estirpe celular recombinante CHO-K1 AequoScreenTM, 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 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-
 20 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 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
 25 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)

El ensayo CHO-K1-Humano S1P1-c-AMP se desarrolla en Euroscreenfast, Brussels (Euroscreen, receptor de acoplamiento S1P1 Humano Gi/0, (Edg1) receptor,
 30 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
 35 cAMP, de acuerdo con la especificación del fabricante, con el equipo HTRF de CIS-BIO International (cat no 62AM2PEB).

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:

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

5 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.

- 10 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.
- 15 Spontaneous alternation behavior. Psychol. Bull. 1958, 55(6):412–427; Gerlai R. A new

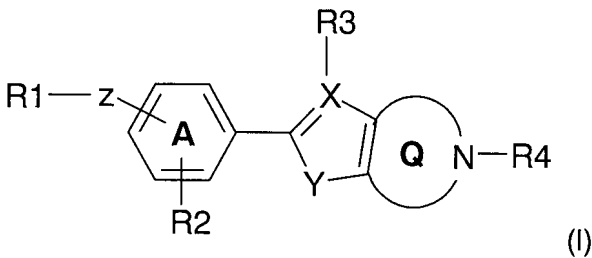
continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study. Behav Brain Res 1998 95(1):91-101).

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
5 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
10 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
15 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
20 el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado heterocíclico fusionado de la fórmula (I)



en donde

- 5 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),
 - 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)
 - 15 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),
 - 20 Z es un grupo de enlace -W-(alquileno 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
 - 25 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
 - 30 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;
 - Y se selecciona de NH, O y S;

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

5 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;

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

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

R1 se selecciona de

15 cicloalquilo (C 3-6) o un grupo bicíclico (C 8-10) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C 1-4), y

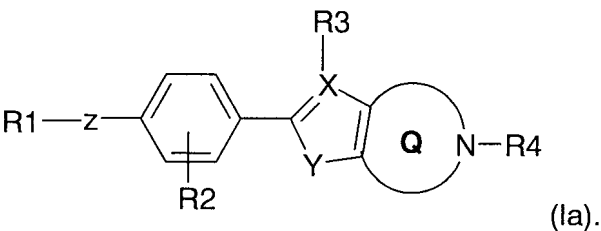
fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo (C 1-4), alcoxi (C 1-4), trifluorometilo y trifluorometoxi;

W se selecciona de un enlace, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C≡C-, y trans-ciclopropileno; y

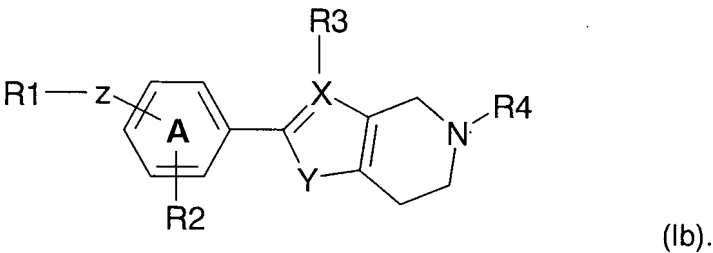
20 n es un entero de 0 a 4; y

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.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto tiene la estructura (Ia)



4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -3, en donde el compuesto tiene la estructura (Ib)



5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -4, en donde Y es O.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -5, en donde R4 se selecciona 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 1,3-ciclobutileno- $COOH$.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -6, en donde R1 es fenilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde los sustituyentes opcionales son uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo (C 1-4), alcoxi (C 1-4), trifluorometilo y trifluorometoxi.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde Z es $-CH_2O-$.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde X es N.

11. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de

Ácido 3-{2-[4- (2-Fluoro-benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- il}- propiónico,

20 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,

25 Ácido 4-{2-[4- (2-Fluoro-benciloxi) -2- fluoro -fenil] -6,7- dihidro -4H- furo[3,2-c] piridina -5- il}- butírico,

Ácido 3-{2-[4- (Benciloxi) -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- propiónico,

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

Ácido 4-{2-[4-Benciloxi -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico,

Ácido 4-{2-[4- (4-Trifluorometil-benciloxi) -2- fluoro -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico,

35 Ácido 4-{2-[4- (2-Fluoro-benciloxi) -2- metil -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico,

Ácido 4-{2-[4- (3,4-Dicloro-benciloxi) -2- fluoro -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico,

- Ácido 4-{2-[4- (2-Fluoro-benciloxi) -3- cloro -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico,
- Ácido 4-{2-[4- (4-Cloro-benciloxi) -3- fluoro -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico,
- 5 Ácido 3-[2-(4-Benciloxi -fenil) -6,7 -dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il] -2- metil- propiónico ,
- Ácido 3-{2-[4- (4-Trifluorometil-benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il} -2- metil- propiónico ,
- 10 Ácido 3-{2-[4- (4-Cloro-benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il} -2- metil- propiónico ,
- Ácido 3-{2-[4- (4-2,3 -Difluoro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- butírico,
- Ácido 3-{2-[4- (4-Trifluorometil-benciloxi) -2- fluoro -fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il} -2- metil- propiónico ,
- 15 Ácido Cis y trans 3-{2-[4- (4-Trifluorometoxibenciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}-ciclobutano carboxílico,
- Ácido Cis y trans 3-{2-[4- (3,4-Difluorobenciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}-ciclobutano carboxílico,
- Ácido 3-[2-(4-(2-Fluoro-benciloxi) -fenil) -6,7 -dihidro -4H- tiazolo [5,4-c]piridina -5- il] - propiónico,
- 20 Ácido 4-{2-[4- (3,5 -Difluoro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- tiazolo-[4,5c] -piridin -5- il}- butírico,
- Ácido 2-{2-[4- (3,5 -Difluoro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- acético,
- 25 Ácido 2-{2-[4- (3,5 -Difluoro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro-H-oxazolo[4,5-c] piridina -5- il}- propiónico,
- Ácido 3-{2-[4- (3,5 -Difluoro- benciloxi)- fenil] -6,7- dihidro -4H- oxazolo[4,5-c] -piridin -5- il}-ciclopentano carboxílico,
- Ácido 4-{2-[4- (2,3 -Difluoro- benciloxi) -2- metil -fenil] -6,7- dihidro -4H-oxazolo-[4,5c] -piridin -5- il}- pentanoico,
- 30 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,
- Ácido 4-{2-[4- (2,3 -Difluoro- benciloxi) -2- metil -fenil] -6,7- dihidro -4H-oxazolo-[4,5c] -piridin -5- il} -3- metil- butírico,
- 35 Ácido 3-{2-[4- (2-fenil-ciclopropil) -3- fluoro -fenil] -6,7- dihidro -4H- oxazolo-[4,5-c] -piridin -5- il}-ciclobutano carboxílico,
- Ácido 4-(2-{4- [2-(3,5 -Difluoro- fenil) -vinil] -fenil} -6,7- dihidro -4H- oxazolo-[4,5c] -piridin -5- il)- butírico,

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

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

5 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en terapia.

10 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento, alivio o prevención de 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 S1P.

15 14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde la enfermedad es un trastorno del SNC, tal como un trastorno neurodegenerativo, en particular se selecciona de un trastorno cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia (vascular), enfermedad de Nieman Pick, y déficits cognitivos en esquizofrenia, comportamiento obsesivo- compulsivo, depresión mayor, autismo, esclerosis múltiple y dolor, y específicamente un trastorno cognitivo, tal como deterioro cognitivo relacionado con la edad.

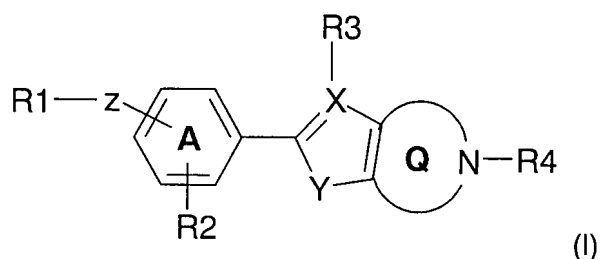
20 15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y por lo menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

25 16. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, alivio o prevención de 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 S1P.

30 17. El uso de la reivindicación 16, en donde la enfermedad es un trastorno del SNC, tal como un trastorno neurodegenerativo, en particular se selecciona de un trastorno cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia (vascular), enfermedad de Nieman Pick, y déficits cognitivos en esquizofrenia, comportamiento obsesivo- compulsivo, depresión mayor, autismo, esclerosis múltiple y dolor, y específicamente un trastorno cognitivo, tal como deterioro cognitivo relacionado con la edad.

RESUMEN

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



5

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,

10

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

15

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

20

Z es un grupo de enlace -W-(alquileno 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;

25

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;

30

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 alquiler (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

5 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;

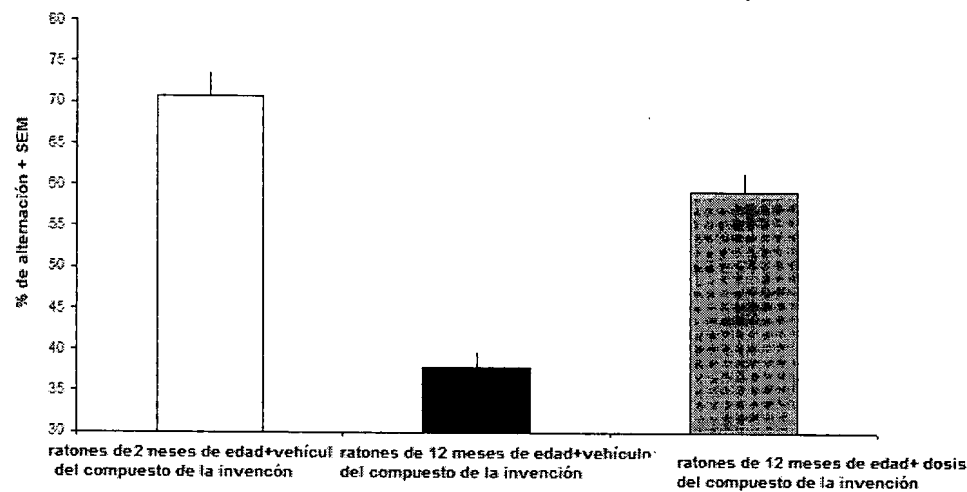
10 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo o uno o más N- óxidos del mismo.

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
15 la modulación del sistema de señalización S1P endógeno a través de cualquier receptor S1P.

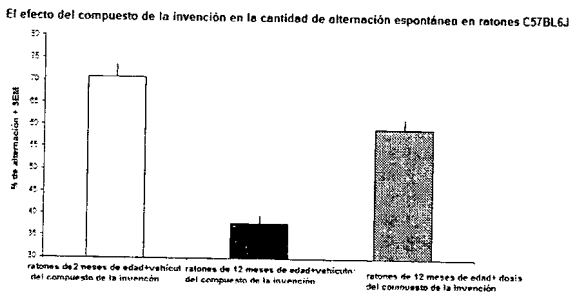
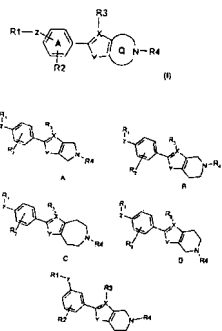
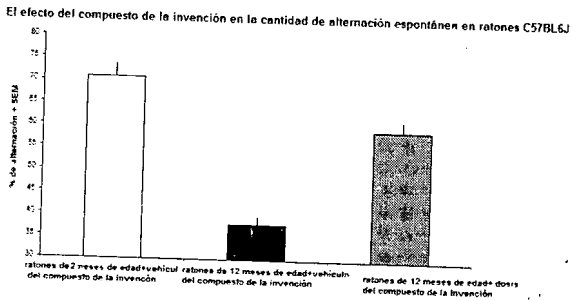
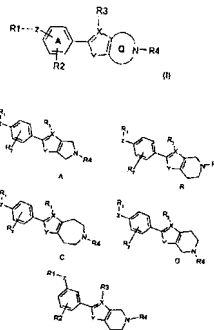
5

Figura 1

El efecto del compuesto de la invención en la cantidad de alternación espontánea en ratones C57BL6J

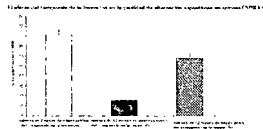


CASTELLANOS & CO
ABOGADOS
Calle 94A N° 7A-09
Bogotá - COLOMBIA



Handwritten notes:

100% 100% 100% 100% 100%





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION _____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21)

No. de solicitud

(22)

Fecha de solicitud

(51)

Clasificación internacional

C07D 487/04, A61K 31/429, A61K 31/4355, A61K 31/4365, A61K 31/437, A61K 31/55, A61P 25/28, C07D 491/04, C07D 498/04, C07D 513/04

(71)

Solicitante (s)

ABBVIE B.V.

(72)

Inventor (es)

SMID, Pieter; IWEMA BAKKER, Wouter, I.; COOLEN, Hein, K.A.C.; SLIEDREGT, Leonardus, A.J.M.; VAN DONGEN, Maria, J.P.; DEN HARTOG, Jacobus, A.J.

(74)

Apoderado

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

(30)	Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
			10169107.9		2010-07-09		EP
			61/362,784		2010-07-09		US
			11156007.4		2011-02-25		EP
			61/446,541		2011-02-25		US

(85)

Fecha inicio fase nacional:

(86)

Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 08/07/2011

No. de solicitud: PCT/EP2011/061586

(87)

Publicación internacional

Fecha: 12/01/2012

Nº publicación: WO/2012/004373 A1

(54)

Título:

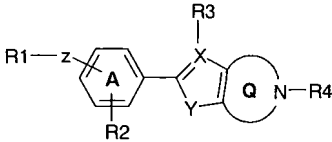
DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS COMO MODULADORES S1P

	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ___ Patente de Invención ___ Patente modelo de utilidad <u> X </u> PCT
---	---

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07D 487/04, A61K 31/429, A61K 31/4355, A61K 31/4365, A61K 31/437, A61K 31/55, A61P 25/28, C07D 491/04, C07D 498/04, C07D 513/04
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) ABBVIE B.V.
(30) Prioridad	(72) Interventor (es) SMID, Pieter IWEMA BAKKER, Wouter, I. COOLEN, Hein, K.A.C. SLIEDREGT, Leonardus, A.J.M. VAN DONGEN, Maria, J.P. DEN HARTOG, Jacobus, A.J.
(31) No. Prioridad 10169107.9, 61/362,784, 11156007.4, 61/446,541	
(32) Fecha 09/07/2010, 09/07/2010, 25/02/2011, 25/02/2011	
(33) Pais EP, US, EP, US	(74) Apoderado (s) DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(54) Título DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS COMO MODULADORES S1P	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 08/07/2011 No. de solicitud PCT/EP2011/061586	(87) Publicación internacional Fecha 12/01/2012 No. Publicación WO/2012/004373 A1

Resumen reivindicación (es):

1. Un derivado heterocíclico fusionado de la fórmula (I)



(I)

en donde

R1 se selecciona de

ciano,

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

cicloalquilo (C 3-6), cicloalquenoilo (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-(alquileno Cn)-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;

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

R4 es alquileno (C 1-4)-R5 en donde uno o más átomos de carbono en el grupo alquileno se pueden sustituir

independientemente con uno o más átomos de halógeno o con (CH2)2 para formar un grupo funcional ciclopropilo, o R4 es

cicloalquileno (C 3-6)-R5, -CH2-cicloalquileno (C 3-6)-R5, cicloalquileno (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;

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



No. 13-014079- -00000-0000

Fecha: 2013-01-25 14:42:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

NES



PATENTE DE INVENCION _____ MODELO DE UTILIDAD _____ Art 33 Decisión 486/00

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa _____ Incompleta _____

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD PCT _____ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

X Indicación que se solicita una PCT
X Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
X Dibujos de ser estos pertinentes
X Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa X Incompleta _____

DISEÑO INDUSTRIAL _____ (Art. 119 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa _____ Incompleta _____

ESQUEMA DE TRAZADO _____ (Art. 92 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa _____ Incompleta _____