

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 682**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2011 PCT/EP2011/061586**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012 WO12004373**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2011 E 11733645 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2590980**

54 Título: **Derivados heterocíclicos fusionados como moduladores de S1P**

30 Prioridad:

25.02.2011 US 201161446541 P
25.02.2011 EP 11156007
09.07.2010 US 362784 P
09.07.2010 EP 10169107

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2018

73 Titular/es:

ABBVIE B.V. (50.0%)
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp, NL y
ABBVIE INC. (50.0%)

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. y
HOBSON, ADRIAN D.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 653 682 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos fusionados como moduladores de S1P

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a derivados heterocíclicos fusionados que tienen afinidad por receptores de S1P, una composición farmacéutica que contiene dichos compuestos, así como también al uso de dichos compuestos para preparar un medicamento para tratar, aliviar o prevenir enfermedades y afecciones en las que está implicado el receptor de S1P o en las que está implicada la modulación del sistema de señalización de S1P endógeno mediante cualquier receptor de S1P.

Antecedentes de la invención

10 La esfingosina-1-fosfato (S1P) es un esfingolipidosis bioactivo que media en una gran variedad de respuestas celulares tales como la proliferación, migración y organización del citoesqueleto, ensamblaje de los desmosomas en banda y las uniones estrechas, y la morfogénesis. S1P se puede unir a miembros de la familia de genes de la diferenciación celular endotelial (receptores de EDG) de los receptores acoplados a la proteína G ubicados en la membrana plasmática. Hasta la fecha, se han identificado cinco miembros de esta familia como receptores de S1P
15 en diferentes tipos celulares, S1P1 (EDG-1), S1P2 (EDG-5), S1P3 (EDG-3), S1P4 (EDG-6) y S1P5 (EDG-8). S1P puede producir reorganizaciones del citoesqueleto en muchos tipos celulares para regular el tráfico de células inmunitarias, homeostasis vascular y comunicación celular en el sistema nervioso central (SNC) y en sistemas de órganos periféricos.

20 Se sabe que S1P es secretada por el endotelio vascular, está presente en la sangre con una concentración de 200-900 nanomolar y está unida a la albúmina y otras proteínas plasmáticas. Esto proporciona tanto una reserva estable en los fluidos extracelulares como un suministro eficaz a los receptores con elevada afinidad de la superficie celular. S1P se une con una afinidad nanomolar baja a los cinco receptores S1P1-5. Además, los trombocitos también contienen S1P y puede que se liberen localmente para provocar, por ejemplo, vasoconstricción. Los subtipos del receptor S1P1, S1P2 y S1P3 se expresan ampliamente y representan los receptores dominantes en el sistema
25 cardiovascular. Además, S1P1 también es un receptor en los linfocitos. Los receptores S1P4 están casi exclusivamente en el sistema hematopoyético y linfoide. S1P5 se expresa principalmente (aunque no exclusivamente) en el sistema nervioso central. La expresión de S1P5 parece que está restringida en ratones a los oligodendrocitos, las células mielinizantes del cerebro, mientras que en ratas y seres humanos se observó expresión en los astrocitos y células endoteliales pero no en los oligodendrocitos.

30 Los moduladores del receptor de S1P son compuestos que señalizan como (ant)agonistas en uno o más receptores de S1P. La presente invención se refiere a moduladores del receptor S1P5, en particular agonistas, y preferentemente a agonistas con selectividad respecto a los receptores S1P1 y/o S1P3, en vista de los efectos cardiovasculares y/o inmunomoduladores no deseados. Se ha observado que los agonistas de S1P5 se pueden utilizar en el tratamiento de trastornos cognitivos, en particular el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

35 El documento WO 2008/012010 describe 6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridinas como receptores del ligando H3 para su uso en el tratamiento de enfermedades del SNC.

40 El documento SU 1069387, Yutilov, Yu. M. *et al.* (Synthesis and antiviral activity of spinaceamine derivatives; y *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 23(1), 56-9 CODEN: KHFZAN; ISSN: 0023-1134, 1989; base de datos CA, servicio de resúmenes químicos (*chemical abstracts*), Ohio, EE. UU.) y Yutilov, Yu. M. *et al.* (Synthesis and biological activity of N-5-.beta.-hydroxyethylpinaceamines; y *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 23(2), 160-3 CODEN: KHFZAN; ISSN: 0023-1134, 1989; base de datos CA, servicio de resúmenes científicos, Ohio, EE. UU.) describen 1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4.5-c]piridino-5-etanoles.

El documento US 2009/192154 describe derivados de sultam y su uso como inhibidores de la actividad agreganasa para tratar y/o prevenir las causas de la enfermedad mediante la degradación de agregano.

45 El documento WO 2009/092764 describe compuestos que comprenden un grupo ciclobutoxi como moduladores del receptor H3 para tratar trastornos del SNC.

Aunque se está investigando para desarrollar agentes terapéuticos que se puedan utilizar para tratar la demencia y el deterioro cognitivo relacionado con la edad, esto no ha conseguido todavía muchos candidatos satisfactorios. Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes terapéuticos con las propiedades deseadas.

50 Descripción de la invención

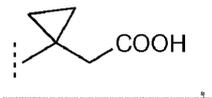
Se ha descubierto recientemente que los derivados heterocíclicos fusionados de fórmula (I)

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

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

Y se selecciona entre NH, O y S; y

R4 se selecciona entre $-(CH_2)_2-OH$, $-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$, $-CHCH_3-CH_2-COOH$, $-CH_2-CF_2-COOH$, $-CO-CH_2-COOH$,



10 1,3-ciclobutileno-COOH, $-(CH_2)_2-PO_3H_2$, $-(CH_2)_3-PO_3H_2$, $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$, $-(CH_2)_3-OPO_3H_2$, $-CH_2$ -tetrazol-5-ilo, $-(CH_2)_2$ -tetrazol-5-ilo y $-(CH_2)_3$ -tetrazol-5-ilo;

o un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o uno o más *N*-óxidos de estos muestran afinidad por los receptores de S1P. En particular, los compuestos de la invención muestran afinidad selectiva por el receptor S1P5 respecto al(a los) receptor(es) S1P1 y/o S1P3.

15 En el documento WO 2008/012010, algunos de los compuestos divulgados tienen una cierta similitud estructural con los compuestos de la presente invención; sin embargo, se describen como ligandos del receptor H3 de histamina.

Los compuestos de la invención son moduladores del receptor S1P, en particular, del receptor S1P5. Más específicamente, los compuestos de la invención son agonistas del receptor S1P5. Los compuestos de la invención son útiles para tratar, aliviar y prevenir enfermedades y afecciones en las que (cualquier/cualesquiera) receptor(es) de S1P - en particular S1P5 - está(n) implicado(s) o en las que la modulación del sistema de señalización de S1P endógeno mediante cualquier receptor de S1P está implicado. En particular, los compuestos de la presente invención puede que se utilicen para tratar, aliviar o prevenir trastornos del SNC (sistema nervioso central), tales como trastornos neurodegenerativos, en particular, sin carácter limitante, trastornos cognitivos (en particular deterioro cognitivo relacionado con la edad) y afecciones relacionadas, enfermedad de Alzheimer, demencia (vascular), enfermedad de Niemann-Pick y deficiencias cognitivas en la esquizofrenia, comportamiento obsesivo compulsivo, depresión mayor y autismo, esclerosis múltiple, dolor, etc. Preferentemente, los compuestos de la presente invención puede que se utilicen para tratar, aliviar o prevenir 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) donde

30 R1 se selecciona entre

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

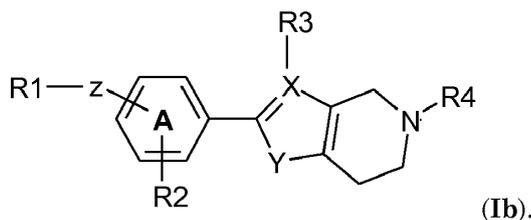
fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), trifluorometilo y trifluorometoxi;

W se selecciona entre un enlace, $-O-$, $-CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-CH=CH-$, $-C=C-$ y *trans*-ciclopropileno; y

35 n es un número entero de 0 a 4; y preferentemente, n se selecciona entre 0, 1 y 2; y

R2 es H o uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (1-4C) sustituido opcionalmente con uno o más átomos fluoro o alcoxi (1-4C) sustituido opcionalmente con uno o más átomos fluoro; y donde la definición de los otros grupos/símbolos es tal como se ha definido previamente.

En particular, el compuesto de la invención tiene la estructura (Ib)



40

Los grupos R4 preferidos se seleccionan entre $(\text{CH}_2)_2\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{-COOH}$, $\text{-CH}_2\text{-CHCH}_3\text{-COOH}$, $\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-COOH}$, $\text{-CHCH}_3\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $\text{-CH}_2\text{-CF}_2\text{-COOH}$ y. Son sumamente preferidos $(\text{CH}_2)_2\text{-COOH}$, $\text{-CHCH}_3\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $\text{-CH}_2\text{-CHCH}_3\text{-COOH}$ y 1,3-ciclobutileno-COOH. En particular, se prefiere $\text{-CH}_2\text{-CHCH}_3\text{-COOH}$.

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

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

En realizaciones preferidas de la invención, R1 es indanilo sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo (1-4C) o, más preferido, R1 es fenilo sustituido opcionalmente, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan entre cualquiera de los sustituyentes definidos previamente, pero en particular los sustituyentes opcionales son uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), trifluorometilo y trifluorometoxi. En realizaciones sumamente preferidas, R1 es 4C1-fenilo o 4CF₃-fenilo.

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

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

15 Además, en una realización de la invención, Z es el grupo conector $\text{-W}(\text{CH}_2)_n\text{-T}$, cuyo significado se selecciona entre un enlace, -O- , -CO- , -S- , $\text{-SO}_2\text{-}$, -NH- , $\text{-CH}_2\text{-}$, $(\text{CH}_2)_2\text{-}$, $\text{-CCH}_3\text{-O-}$, -CH=CH- , -C=C- , $\text{-CH}_2\text{-O-}$, $\text{-O-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-S-}$, $\text{-S-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-NH-}$, $\text{-NH-CH}_2\text{-}$, y *trans*-ciclopropileno. En realizaciones preferidas, Z es -O- , $\text{-CH}_2\text{-O-}$ o *trans*-ciclopropileno. En particular, Z es $\text{-CH}_2\text{-O-}$.

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

El término alquilo (1-4C) se refiere a 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 (1-4C) se refiere a un grupo alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, donde el resto alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Un grupo alcoxi preferido es metoxi.

25 Los términos alquileo (1-4C) y (alquileo-C_n) se refieren a un grupo alquileo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 o n átomos de carbono, respectivamente, por ejemplo, metileno, $\text{-CHCH}_3\text{-}$, $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$, $\text{-CHCH}_3\text{CH}_2\text{-}$ y similares. En la definición de R4 que es alquileo (1-4C)-R5, uno o más átomos de carbono en el grupo alquileo puede que (entre otros) esté sustituido independientemente con $(\text{CH}_2)_2$ para formar un resto ciclopropilo, lo que significa que forma un grupo R4 tal como



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

35 El término cicloalquilo (3-6C) se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3-6 átomos de carbono, por consiguiente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los preferidos son ciclopentilo y ciclohexilo.

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

El término cicloalquileo (3-6C) se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene dos puntos de unión. El preferido es 1,3-ciclobutileno, que tiene la estructura



40 El término grupo bicíclico (8-10C) se refiere a un sistema anular fusionado de dos grupos seleccionados entre estructuras anulares aromáticas y no aromáticas que tienen en conjunto 8-10 átomos de carbono, por ejemplo, el grupo indano.

45 En referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que los sustituyentes puede que sean idénticos o diferentes entre sí en la misma molécula.

Los compuestos de la invención puede que se preparen convenientemente mediante métodos disponibles en la técnica, y tal como se ilustra en la sección experimental de esta descripción.

5 Los compuestos de la presente invención puede que contengan uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Puede que estén presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada centro asimétrico de este tipo producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos en el ámbito de esta invención. Se pretende que la presente invención abarque todas las formas isoméricas de este tipo de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas puede que se consigan según se sabe en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología divulgada en la presente. Su estereoquímica absoluta puede que se determine mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos puede que se separen de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante métodos muy conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido por la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía.

20 Los compuestos puede que existan como polimorfos y como tal se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, los compuestos puede que formen solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también se pretende que estén englobados en el alcance de esta invención.

25 El compuesto marcado isotópicamente de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de este, incluidos los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente para ser detectables con PET o SPECT, también están dentro del alcance de la invención. Lo mismo es válido para los compuestos de fórmula (I) marcados con [¹³C]-, [¹⁴C]-, [³H]-, [¹⁸F]-, [¹²⁵I]- u otros átomos enriquecidos isotópicamente adecuados para estudios de metabolismo o de unión al receptor.

30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance de un buen criterio médico, se consideran adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin que produzcan una toxicidad, irritación, respuesta alérgica y respuestas similares excesivas, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Se pueden preparar *in situ* cuando se aíslan y purifican los compuestos de la invención, o por separado haciéndolos reaccionar con bases o ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos orgánicos o inorgánicos y bases orgánicas o inorgánicas.

35 Los compuestos de la invención puede que se administren por vía enteral o parenteral. La dosis exacta y pauta de estos compuestos y las composiciones de estos dependerá de la actividad biológica del compuesto *per se*, la edad, peso y sexo del paciente, las necesidades del sujeto individual al cual se administra el medicamento, el grado de afección o necesidad y el criterio del facultativo sanitario. En general, la administración parenteral requiere dosificaciones menores que otros métodos de administración que dependen más de la adsorción. Sin embargo, para los seres humanos las dosificaciones son preferentemente de 0.001 - 10 mg por kg de peso corporal. En general, las dosificaciones enterales y parenterales estarán en el intervalo de 0.1 a 1000 mg al día de principios activos totales.

45 Mezclados con auxiliares farmacéuticamente adecuados, por ejemplo, tal como se describe en el manual de referencia estándar "Remington, The Science and Practice of Pharmacy" (21.^a edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, remítase especialmente a la Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing) puede que los compuestos se presen en unidades de dosificación sólidas, tales como pastillas o comprimidos, o se procesen para obtener cápsulas o supositorios. Mediante líquidos farmacéuticamente adecuados los compuestos también se pueden aplicar en forma de una solución, suspensión o emulsión.

Para producir 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 aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos.

50 Los portadores adecuados en los que los compuestos de la invención se pueden administrar incluyen, por ejemplo, lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de estos, utilizados en cantidades adecuadas. Las composiciones para la administración intravenosa puede que sean, por ejemplo, soluciones de los compuestos de la invención en un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones intravenosas puede que incluyan, por ejemplo, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes y/o anestésicos locales para aliviar el dolor en el sitio de la inyección.

55 Las composiciones farmacéuticas de la invención puede que se formulen para cualquier vía de administración y comprendan al menos un compuesto de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de este, con cualquier vehículo, adyuvante, portador, excipiente o ingrediente farmacéuticamente aceptable.

La expresión "farmacéuticamente adecuada" quiere decir que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para quien lo reciba.

5 En la presente se describe un kit o paquete farmacéutico que comprende uno o más envases rellenos con una o más composiciones farmacéuticas de la invención. Asociado con tal(es) envase(s) puede haber diversos materiales escritos tales como instrucciones de uso o una notificación en el impreso que ha prescrito una agencia gubernamental que regula la producción, uso o venta de los productos farmacéuticos, donde la notificación refleja la aprobación por parte de la agencia de la producción, uso o venta para la administración veterinaria o a seres humanos.

10 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que les otorga habitualmente un experto en la técnica a la cual pertenece esta invención. Aunque se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente al llevar a la práctica o evaluar la presente invención, en este documento se describen métodos y materiales adecuados.

LEYENDA DE LAS FIGURAS

Figura 1

15 Porcentaje de alternancia de ratones macho jóvenes y viejos C57BL/6J en el laberinto en T con vehículo (grupos de control) o compuesto de la invención (dosis en mg/kg; p.o.).

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren adicionalmente la invención con más detalle.

Ejemplos

§1. MÉTODOS ANALÍTICOS

20 Se determinaron los espectros de **resonancia magnética nuclear** (^1H RMN y ^{13}C RMN, APT) en el disolvente indicado utilizando un Bruker ARX 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) a 300 K, a menos que se indique otra cosa. Los experimentos de ^{19}F RMN y ^{13}C RMN se llevaron a cabo en un espectrómetro Inova 500 de Varian que operaba a 11.74 T (499.9 MHz para ^1H ; 125.7 MHz para ^{13}C ; 50.7 MHz, 470.4 MHz para ^{19}F) utilizando una sonda SW de 5 mm. Los espectros se determinaron en cloroformo o DCM deuterado obtenido de Cambridge Isotope Laboratories Ltd. Los desplazamientos químicos (δ) se proporcionan en ppm de campo bajo respecto al tetrametilsilano (^1H , ^{13}C) o CCl_3F (^{19}F). Las constantes de acoplamiento J se proporcionan en Hz. Las formas de los picos en el espectro de RMN se indican con los símbolos 'c' (cuatriplete), 'dc' (doble cuatriplete), 't' (tripleto), 'dt' (doble tripleto), 'd' (doblete), 'dd' (doble doblete), 's' (singulete), 'sa' (sa) y 'm' (multiplete). Se identificaron las señales de NH y OH después de mezclar la muestra con una gota de D_2O .

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

La **cromatografía en columna** se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm, Merck).

35 Las reacciones se monitorizaron utilizando **cromatografía en capa fina** (TLC) sobre láminas de plástico recubiertas con sílice (prerrecubiertas con gel de sílice 60 F254 de Merck) con el eluyente indicado. Las manchas se visualizaron mediante luz UV (254 nm) o I_2 .

Los **puntos de ebullición** se registraron en un aparato de puntos de fusión B-545 Büchi.

Cromatografía líquida - Espectrometría de masas (LC-MS):

- Método A.

40 El sistema LC-MS consiste en una μ -bomba 1525 de Waters. La bomba está conectada a un automuestreador 2777 de Waters.

El método de LC es:

paso	tiempo total	flujo ($\mu\text{L}/\text{min}$)	A(%)	B(%)
0	0.2	1600	90	10
1	2.5	1600	0	100
2	2.8	1600	0	100

ES 2 653 682 T3

	paso	tiempo total	flujo (µL/min)	A(%)	B(%)
	3	2.9	1600	90	10
	4	3.10	1600	90	10
	5	3.11	500	90	10

A= 100% de agua con un 0.2% de HCOOH

B= 100% de ACN con un 0.2% de HCOOH

5 El automuestreador tiene un bucle de inyección de 10 µL; el volumen de inyección es 10 µL. El automuestreador está conectado a una columna Sunfire C18 30*4.6 mm de Waters con partículas de 2.5 µm. La columna está termostatazada a la temperatura ambiente +/- 23°C.

La columna está conectada a un PDA 2996 de Waters. Se realiza un barrido de la longitud de onda de 240 a 320 nm. La resolución es 1.2 nm y la velocidad de muestreo es 20 Hz. Después del PDA el flujo se divide 1:1 y se conecta a un ELSD 2424 de Waters.

El ELSD tiene los siguientes parámetros:

10 Presión del gas: 40 psi (275790 Pa)

Velocidad de datos 20 puntos/s

Ganancia

Constante de tiempo 0.2 s

Modo del nebulizador enfriamiento

15 Tubo de deriva 50 °C

Las muestras también se miden con un detector de masas ZQ de Waters.

El espectrómetro de masas tiene los siguientes parámetros:

Intervalo de barrido: 117-900 Amu

Polaridad: positiva

20 Formato de datos: centroide

Tiempo por barrido: 0.500 s

Tiempo entre barridos: 0.05 s

Capilaridad 2.5 kV

Cono 25 V

25 Extractor 2 V

Lente RF 0.5 V

Temp. de la fuente 125 °C

Temp. de desolvatación 400 °C

Gas del cono 100 L/h

30 Gas de desolvatación 800 L/h

Resolución LM 1 15

Resolución HM 1 15

Energía iónica 0.5

Multiplicador 500 V

El sistema completo está controlado por Masslynx 4.1.

- Método B.

5 El sistema LC-MS consiste en 2 microbombas serie 200 de Perkin Elmer. Las bombas están conectadas entre sí por un mezclador en T de 50 µL. El mezclador está conectado a un automuestreador 215 de Gilson.

El método de LC es:

paso	tiempo total	flujo (µL/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 un 0.1% de HCOOH

B= 100% de acetonitrilo con un 0.1% de HCOOH

10 El automuestreador tiene un bucle de inyección de 2 µL. El automuestreador está conectado a una columna Sunfire C18 4.6x30 mm de Waters con partículas de 2.5 µm. La columna está termostatazada en un horno para columna de la serie 200 de Perkin Elmer a 23 °C. La columna está conectada a un medidor de UV/VIS 785 de Perkin Elmer con una celda de flujo de 2.7 µL. La longitud de onda se fija a 254 nm. El medidor UV se conecta a un espectrómetro de masas API 150EX de Sciex. El espectrómetro de masas tiene los siguientes parámetros:

Intervalo de barrido: 100-900 Amu

15 Polaridad: positiva

Modo de barrido: perfil

Resolución Q1: UNIT

Tamaño del paso: 0.10 amu

Tiempo por barrido: 0.500 s

20 NEB: 10

CUR: 10

IS: 5200

TEM: 325

DF: 30

25 FP: 225

EP: 10

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

El sistema completo está controlado por un operador Precision GX370 de Dell que funciona con Windows 2000.

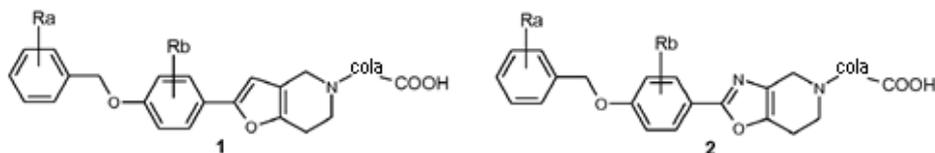
30 Los tiempos de retención notificados en la tabla 1 (t_R) son los del pico en el cromatograma de la corriente iónica total (TIC) que mostró la masa de [M+H]⁺ con una exactitud dentro de 0.5 amu del PM exacto calculado y tuvo un pico asociado en el cromatograma de dispersión de luz evaporativo (ELS) con un % de área relativa (pureza) de >85%.

§2. ABREVIATURAS

	ACE-C1	Cloroformiato de 1-cloroetilo
	9-BBN	Dímero de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano
	CHCl ₃	Cloroformo
	CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
5	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	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
10	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	Et ₃ N	Trietilamina
	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOH	Etanol
15	EtOAc	Acetato de etilo
	HCl	Cloruro de hidrógeno
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	KHCO ₃	Bicarbonato de potasio
	KI	Yoduro de potasio
20	KOH	Hidróxido de potasio
	KOtBu	<i>Tert</i> -butóxido de potasio
	MeOH	Metanol
	NaBH ₄	Borohidruro de sodio
	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
25	NaI	Yoduro de sodio
	NaOH	Hidróxido de sodio
	NaOtBu	<i>Tert</i> -butóxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
30	ⁱ Pr ₂ O	Éter diisopropílico
	TA	Temperatura ambiente
	SiO ₂	Gel de sílice
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
35	TMSCl	Clorotrimetilsilano
	TMSOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

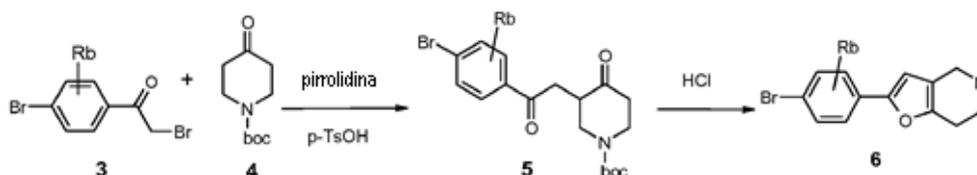
§3. ASPECTOS GENERALES DE SÍNTESIS

A continuación se describen las síntesis adecuadas de los compuestos reivindicados.



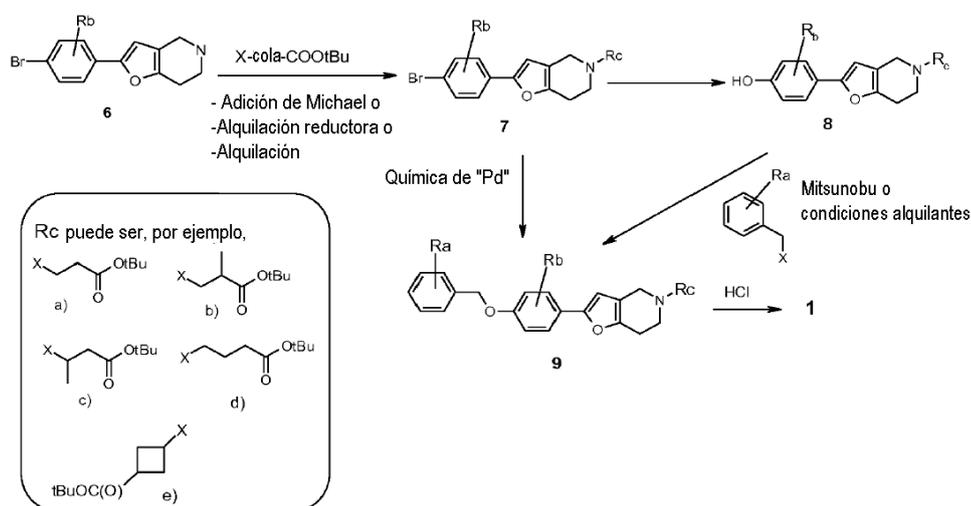
Para la síntesis de los compuestos **1**, se describen dos rutas en los esquemas 2 y 3, respectivamente. Ambas rutas comienzan con el compuesto **6**, cuya síntesis se representa en el esquema 1. Con la alquilación en alfa de la piperidina-enamina de **4** con alfa-bromoacetofenonas (**3**), para introducir de esta manera el grupo Rb en la molécula, se obtiene el compuesto **5**. El posterior cierre del anillo de **5** en condiciones ácidas generó el compuesto **6** con buenos rendimientos.

Esquema 1. Síntesis del intermedio clave



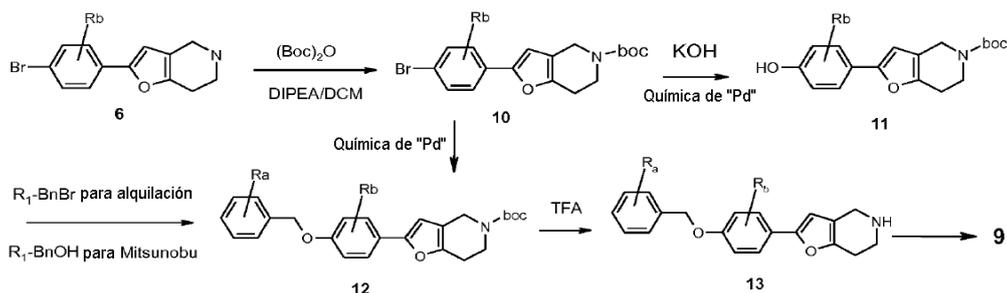
La ruta A (remítase al esquema 2) comienza con la alquilación del resto de piperidina en **6** ya sea mediante una reacción de alquilación estándar, de alquilación reductora o de adición de Michael para obtener los compuestos de tipo ácido carboxílico **7** protegidos. El resto de éter bencílico se podría introducir de dos maneras. En primer lugar, el bromuro en **7** se podría convertir directamente en el derivado de éter bencílico **9** mediante una reacción catalizada por paladio. Adicionalmente, el bromuro **7** se puede convertir en el derivado de fenol derivado **8** mediante una reacción mediada por paladio. El compuesto **8** se puede convertir en los derivados de éter bencílico **9** deseados en condiciones de transferencia de fase con bromuros de bencilo o mediante una reacción de Mitsunobu con alcoholes bencílicos. Finalmente, los compuestos **9** se podrían desproteger para obtener los productos finales **1**.

Esquema 2. Ruta A para los compuestos 1



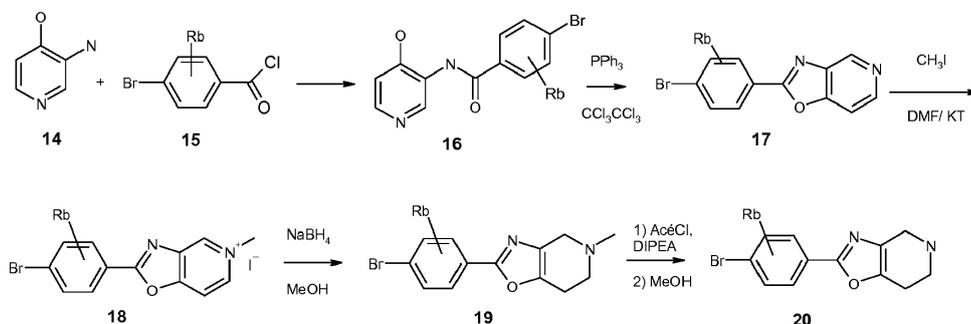
Como alternativa, se podría seguir la ruta B (remítase al esquema 3) para sintetizar los compuestos **1**. El grupo de piperidina en el compuesto **6** se protegió con un grupo BOC. Posteriormente, en primer lugar se introdujo el resto de éter bencílico mediante una reacción mediada por paladio directa del bromo en **10** para obtener **12** o mediante la transformación del bromo en el derivado de fenol **11**, el cual se podría convertir en **12** en condiciones de alquilación o de Mitsunobu. Finalmente, el compuesto **12** se podría convertir en **9** mediante la eliminación ácida del grupo BOC y la posterior introducción de las colas de los ácidos carboxílicos protegidos.

Esquema 3. Ruta B para los compuestos 1



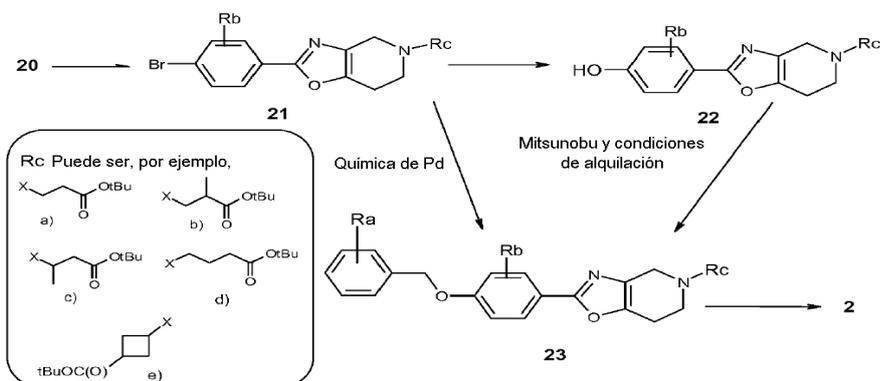
Se desarrollaron tres rutas para la síntesis de los derivados de oxazolo **2**. La síntesis del intermedio clave **20** se representa en el esquema 4. Con la acilación del compuesto **14** comercializado con un cloruro de bencilo sustituido de manera adecuada (**15**) se obtuvo **16**, el cual se sometió a un cierre del anillo para obtener **17** utilizando trifenilfosfina y hexacloroetano. La metilación de la piridina en **17** para obtener la sal cuaternaria **18** y la posterior reducción de **18** con borohidruro de sodio generó el compuesto **19**. El compuesto **19** se desmetiló con cloroformiato de 1-cloroetil para proporcionar el intermedio clave **20**.

Esquema 4. Síntesis de los compuestos **20**.



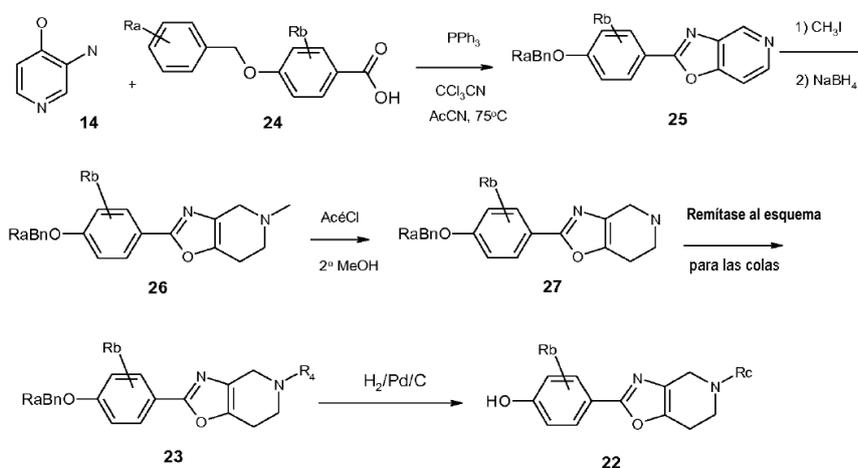
La primera ruta (ruta C) para obtener los compuestos **2** se resume en el esquema 5 y comienza con el compuesto **20**. De manera similar, tal como se ha descrito para la síntesis de los compuestos **7** en la serie de furanilo, las colas de los ácidos carboxílicos protegidos con *t*-butilo se pueden introducir en **20** para obtener **21**. Comenzando con **21**, los derivados de éter bencilico **23** se podrían preparar mediante un acoplamiento mediado por paladio directo (de **21** a **23**) con alcoholes bencilicos o transformando primero el bromuro de **21** en el fenol **22** y con la bencilación posterior de **22** (para obtener **23**) en condiciones de transferencia de fase o de Mitsunobu. Finalmente, la desprotección ácida del ácido carboxílico en **23** generó los compuestos **2**.

Esquema 5. Ruta C para los compuestos **2**.



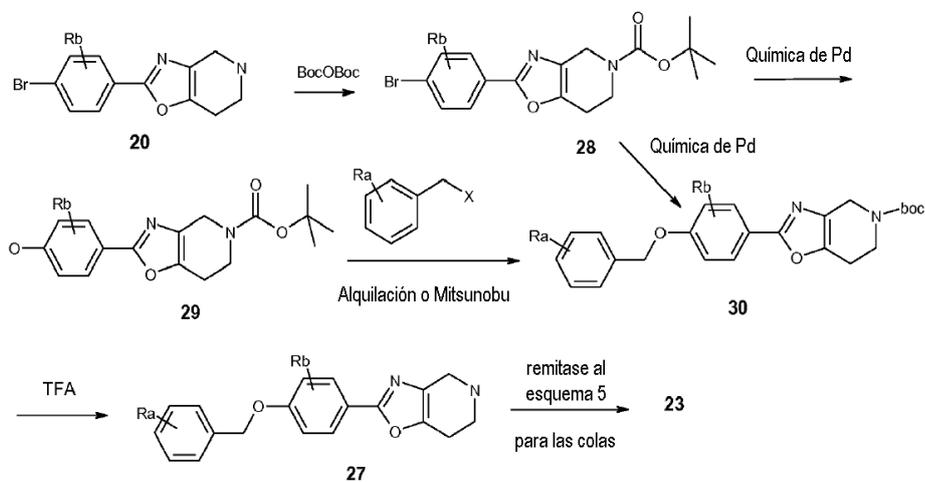
Como alternativa, se podría seguir la ruta D tal como se representa en el esquema 6. Los compuestos **25** se podrían preparar comenzando con **14** y un derivado de ácido 4-benciloxibenzoico sustituido de manera adecuada (**24**) bajo la influencia de trifenilfosfina y tricloroacetnitrilo. El compuesto **25** se podría convertir en los derivados de benciloxi **23** de manera similar a la descrita anteriormente en los esquemas 4 y 5 para la síntesis de los compuestos **21**. Por lo tanto, con metilación de **25** y la posterior reducción con NaBH₄ se obtuvo **26**, el cual se desmetiló con ACE-C1 para obtener **27**. Finalmente, se introdujeron las colas en **27** para obtener el compuesto **23**. A partir de aquí, el grupo *t*-butilo en **23** se podría eliminar en condiciones ácidas para obtener el compuesto **2**. Por otra parte, el bencilo en **23** se podría eliminar mediante hidrogenación para obtener los derivados de fenol **22**.

Esquema 6. Ruta D para los compuestos 2.



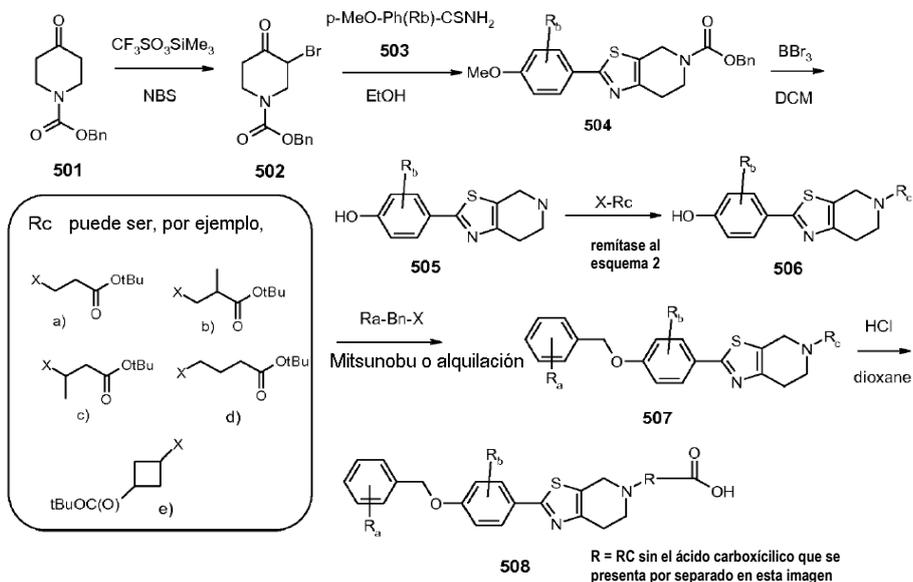
5 Y finalmente, la tercera ruta (ruta E) para los compuestos **2** se representa en el esquema 7. El compuesto **20** se protegió con un grupo *t*-butiloxicarbonilo para obtener **28**, el cual se podría convertir en el correspondiente fenol (**29**) en condiciones de paladio estándar. Con la alquilación de **29** en condiciones de transferencia de fase o de Mitsunobu se obtuvo **30**. Por otra parte, el compuesto **30** también se podría obtener directamente a partir del bromo **28** en condiciones de química de paladio. La eliminación ácida del grupo BOC en **30** dio como resultado la formación del compuesto **27**, el cual se podría alquilar para obtener **23** tal como se describe en el esquema 5.

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



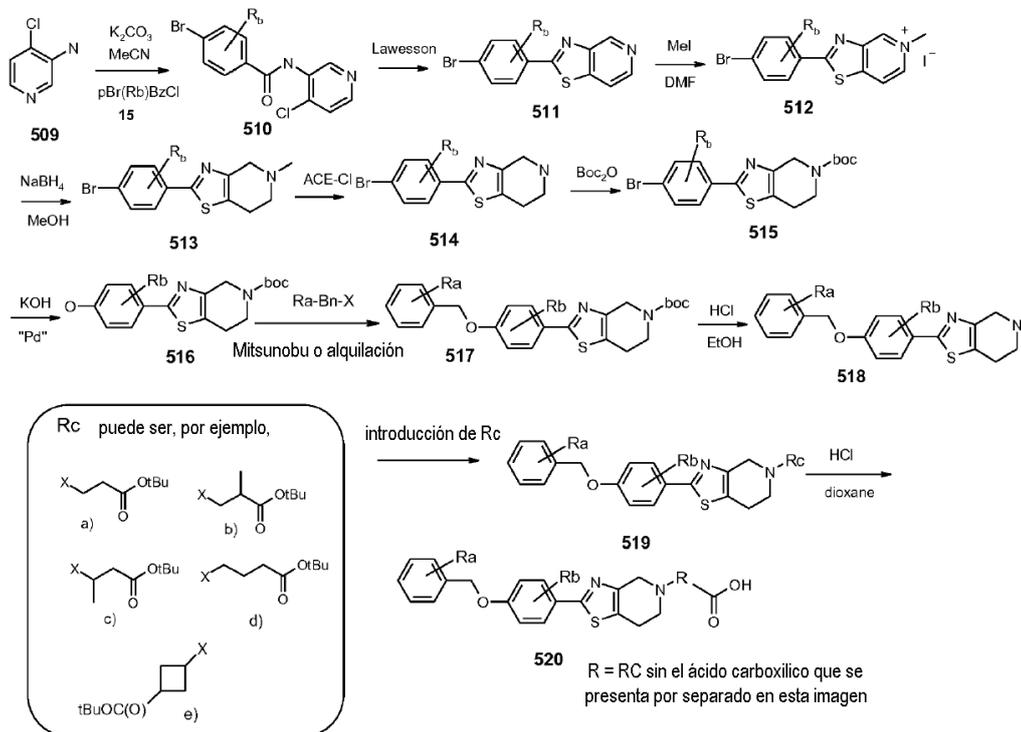
10

Esquema 8



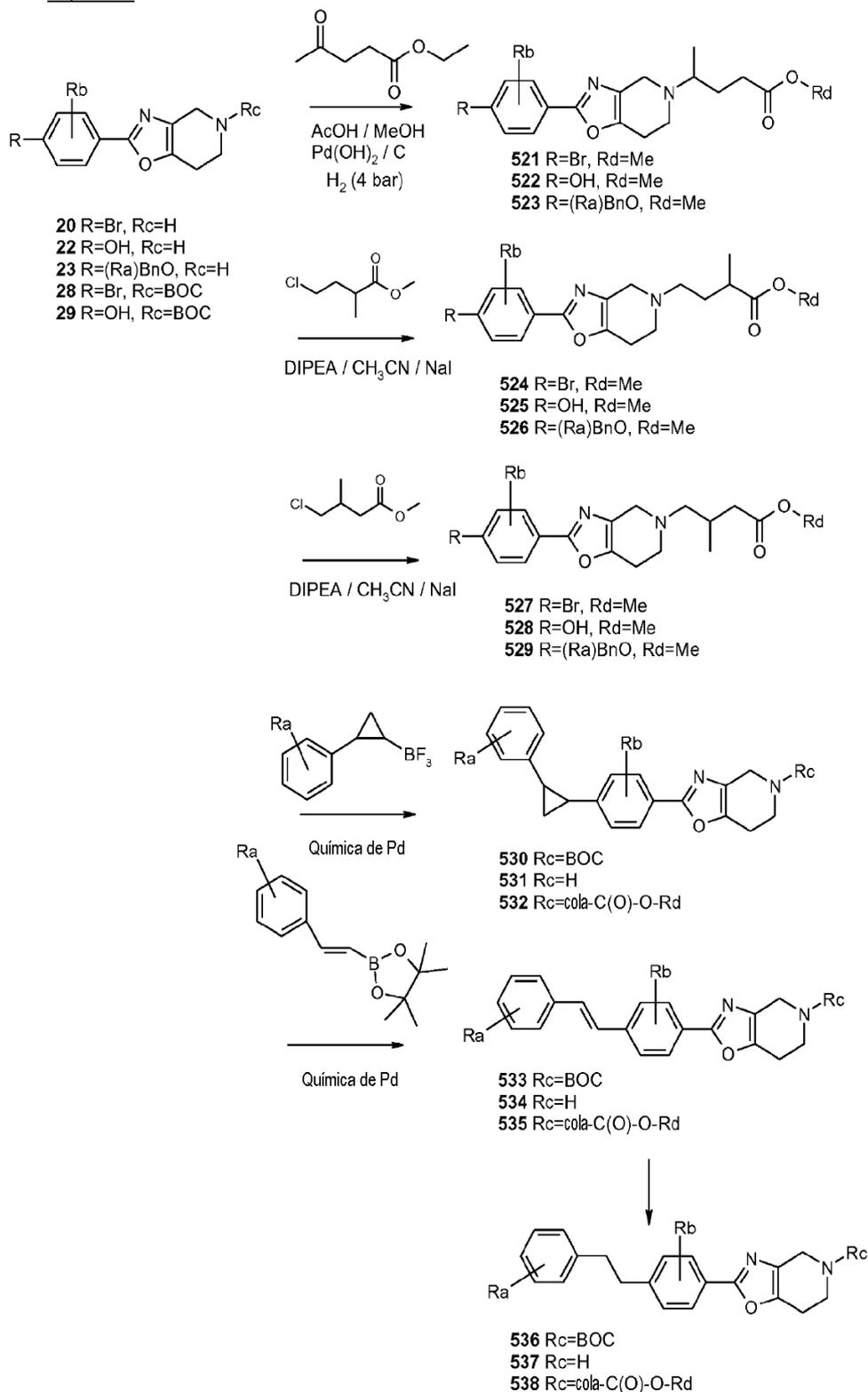
Los derivados de tiazolo **508** y **520** se sintetizaron tal como se describe en el esquema 8 y 9. Los ajustes de los grupos R los reactivos conduce a la introducción de Ra, Rb y Rc.

Esquema 9.



5 La ruta sintética para varias colas y conectores alternativos se representa en el esquema 10.

Esquema 10.



Para los expertos en la técnica, es obvio que la elección de una determinada ruta se puede basar en la disponibilidad de los reactivos. Además, las rutas B, D y E son muy adecuadas para la introducción de diversidad en la parte Rc-cola de los compuestos **1** y **2**. Las rutas A y C tienen la introducción del resto Ra-Bn en la última parte de la síntesis, lo que las hace más adecuadas para explorar la diversidad en esa parte de la molécula.

5

§4. SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 5. A una solución del éster *t*-butílico del ácido 4-oxopiperidino-1-carboxílico en tolueno (2 mL/mmol) se añadió una cantidad catalítica de ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (0.1 eq) y pirrolidina (4 eq). La mezcla se calentó hasta reflujo en condiciones de Dean Stark durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se redisolvió en tolueno. A esta solución se añadió lentamente (en 25 minutos) una solución de una 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (1.05 eq) sustituida de manera adecuada en tolueno/DCM (2 mL/mmol, 1/2, v/v). La mezcla se agitó durante toda la noche a la temperatura ambiente y la suspensión espesa blanca resultante se vertió sobre agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron posteriormente a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto **5** con un rendimiento de un 50-90%.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 6. El compuesto **5** se suspendió en ácido clorhídrico concentrado (10 eq, 12 N). La mezcla se calentó (en pasos de 10 °C cada 30 minutos) hasta 80 °C. La mezcla comienza a formar espuma profusamente, así que deje suficiente volumen en el recipiente de reacción de partida. Después de 45 minutos, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con una solución de NaOH al 50% en peso (exotérmica). Después de agitar durante toda la noche a la temperatura ambiente, el material sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con NaOH 0.1 M. El material marrón claro se purificó mediante extracción Soxhlet en EtOAc para obtener **6** como un sólido beige el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

Procedimiento general para la introducción de las colas de ácidos carboxílicos protegidos (7).

a) Introducción del éster *t*-butílico del ácido propiónico. El compuesto **6** se suspendió en metanol (4 mL/mmol) y se añadió DIPEA (1.05 eq). A la mezcla se añadió acrilato de *t*-butilo (1.2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se comprobó la conversión mediante análisis por TLC. Los disolventes se evaporaron, el residuo se redisolvió en EtOAc y se extrajo con una solución al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener **7a** puro.

b) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 2-metilpropiónico. El compuesto **6** se suspendió en DMF (6 mL/mmol). A esta suspensión se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3 eq) y metacrilato de *t*-butilo (2 eq). La mezcla se calentó a 125 °C durante 16-100 h. La solución se enfrió, se añadió NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (4x), se secó con MgSO₄, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener **7b** puro.

c) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 3-butírico. El compuesto **6** se suspendió en 1,2-dicloroetano (6 mL/mmol). A esta suspensión se añadió acetoacetato de *t*-butilo (1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.4 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. Si la reacción no hubo finalizado, se añadió otra porción de acetoacetato de *t*-butilo (1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.4 eq). A la solución se añadió NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol) y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar **7c** puro.

d) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 4-butírico. El compuesto **6** se suspendió en acetonitrilo (3 mL/mmol). A esta suspensión se añadió carbonato de potasio (2 eq), 4-bromobutanoato de *t*-butilo (1.1 eq) y yoduro de potasio (1.1 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para generar **7d**.

Procedimiento general para la introducción del resto de éter bencílico en 7 para obtener el compuesto 9. Una solución del compuesto **7**, el alcohol bencílico sustituido de manera adecuada (1.1 eq), acetato de paladio (II) (0.02 eq), 2-di-*t*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (0.02 eq), carbonato de cesio (1.5 eq) en tolueno desgasificado (4 mL/mmol) se calentó a 75 °C durante 16 h. La conversión se controló mediante análisis por TLC. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **9** con rendimientos que variaron entre un 30-80%.

Procedimiento general para la conversión de los derivados de bromo 7 en los derivados de fenol 8. El compuesto **7** se disolvió en tolueno (8 mL/mmol), a la solución se añadió hidróxido de potasio (2 eq, 11.7 N) y la solución se desgasificó. A la solución se añadió 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0.06 eq) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.03eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1.25 h. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5% (10 mL/mmol). Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **8** con rendimientos que variaron entre un 25-85%.

Procedimiento general para la conversión del fenol 8 en los éteres bencílicos 9.

Método A) El compuesto **8** se disolvió en DCM/agua, 2/1, v/v (4 mL/mmol) y a esta solución se añadió hidróxido de sodio (2 N, 3 eq). A esta mezcla se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (1.1 eq) y el bromuro de bencilo sustituido de manera adecuada (1.1 eq). La mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con DCM (15 mL/mmol), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **9** puro con rendimientos que variaron entre un 80-90%. Método B) El compuesto **8** se disolvió en *N,N'*-dimetilacetamida (4 mL/mmol) y a esta solución se añadió trifenilfosfina (1.25 eq), azodicarboxilato de diisopropilo (1.25 eq) y el alcohol bencílico sustituido de manera adecuada (1.2 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **9** con rendimientos que variaron entre un 70-90%.

Procedimiento general para la desprotección ácida de los compuestos 9 para obtener 1.

El compuesto **9** se disolvió en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 N, 45 eq) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. Se aplicó calentamiento a 50 °C cuando fue necesario para forzar la finalización de la reacción. Los disolventes se evaporaron y se añadió éter diisopropílico para precipitar el producto. El material sólido blanco se filtró y se secó al vacío para obtener compuesto **1** con un rendimiento que varió entre un 80-100%.

Procedimiento general para la síntesis de los derivados protegidos con BOC de 6. A una suspensión del compuesto **6** en DCM (6 mL/mmol) se añadieron DIPEA (1 eq), dimetilaminopiridina (DMAP, 0.05 eq) y dicarbonato de di-*t*-butilo (1.1 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5% y las fases acuosas resultantes se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **10** con rendimientos que variaron entre un 70-90%.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 11. El compuesto **10** se disolvió en 1,4-dioxano/agua, 1/1, v/v (2 mL/mmol), a la solución se añadió hidróxido de potasio (4 eq, 11.7 N) y la solución se desgasificó. A la solución se añadió 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0.04 eq) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.02eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se acidificó hasta pH 6 con HCl 0.1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **11** puro con rendimientos que variaron entre un 60-95%.

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

Método A) El compuesto **11** se disolvió en DCM/agua, 2/1, v/v (4 mL/mmol) y a esta solución se añadió hidróxido de sodio (2 N, 3 eq). A esta mezcla se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (0.1 eq) y el bromuro de bencilo sustituido de manera adecuada (1.1 eq). La mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con DCM (15 mL/mmol), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **12** con rendimientos que variaron entre un 80-90%.

Método B) El compuesto **11** se disolvió en *N,N'*-dimetilacetamida (4 mL/mmol) y a esta solución se añadió trifenilfosfina (1.25 eq), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 1.25 eq) y un alcohol bencílico sustituido de manera adecuada (1.2 eq). La mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **12** con rendimientos que variaron entre un 70-90%. Método C) El compuesto **10** se disolvió en tolueno (8 mL/mmol), a la solución se añadió hidróxido de potasio (2 eq, 11.7 N) y la solución se desgasificó. A la solución se añadió bromuro de bencilo sustituido de manera adecuada (1.1 eq), 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenil (0.06 eq) y tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.03 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1.25 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5% (10 mL/mmol). Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **12** con rendimientos que variaron entre un 30-80%.

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

El compuesto **12** se disolvió en DCM (10 mL/mmol) y se añadió ácido trifluoroacético (10 eq). La solución se calentó a reflujo durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ ac. al 5%. La mezcla se extrajo con DCM (3x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto **13** el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

Procedimiento general para la introducción de las colas de ácidos carboxílicos protegidos (9) comenzando con el compuesto 13.

5

*a) Introducción del éster *t*-butílico del ácido propiónico.* El compuesto **13** se suspendió en metanol (4 mL/mmol) y se añadió DIPEA (1.05 eq). A la mezcla se añadieron 1.2 eq. de acrilato de *t*-butilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se comprobó la conversión mediante análisis por TLC. Los disolventes se evaporaron, el residuo se redisolvió en EtOAc y se extrajo con una solución al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener **9a** puro.

10

*b) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 2-metilpropiónico.* A una solución del compuesto **13** en DMF (6 mL/mmol) en una botella de pyrex se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3 eq) y metacrilato de *t*-butilo (2 eq). La mezcla se calentó a 125 °C durante 100 h. La solución se enfrió, se añadió NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol) y se extrajo con éter dietílico/EtOAc, 1/1, v/v. La fase orgánica se lavó con agua (4x), se secó con MgSO₄, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener **9b** puro.

15

*c) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 3-butírico.* El compuesto **13** se suspendió en 1,2-dicloroetano (6 mL/mmol). A esta suspensión se añadió acetoacetato de *t*-butilo (1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.4 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. Si la reacción no hubo finalizado, se añadió otra porción de acetoacetato de *t*-butilo (1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.4 eq). Después de que finalizara la reacción, la solución se diluyó con NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol) y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **9c** puro.

20

*d) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 4-butírico.* El compuesto **13** se suspendió en acetonitrilo (3 mL/mmol). A esta suspensión se añadió carbonato de potasio (2 eq), 4-bromobutanoato de *t*-butilo (1.1 eq) y yoduro de potasio (1.1 eq). La mezcla se calentó a la temperatura ambiente durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para generar el compuesto **9d**.

25

30

Procedimiento general para la síntesis de 2-(4-bromofenil)oxazolo[4,5-c]piridina 17. A una suspensión enfriada (0 °C) de 4-hidroxi-3-aminopiridina comercializada en DCM (**14**, 6 mL/mmol) se añadió trietilamina (1.25 eq) y una solución de cloruro de benzoilo sustituido de manera adecuada **15** (1 eq, 0.3M en DCM). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante de 16 a 64 h y tras este tiempo el análisis por TLC mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y se lavó con DCM y éter para proporcionar **16** como un material sólido (50-80% de rendimiento) el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. Se disolvió hexacloroetano (2.5 eq) en DCM y se añadió trifenilfosfina (3 eq) y trietilamina (8 eq). La mezcla se agitó durante 10 minutos a la temperatura ambiente y se añadió el compuesto **16** lentamente en 5 porciones iguales. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 64 h y tras este tiempo el análisis por TLC (DCM/MeOH, 97/3, v/v) reveló que la reacción había finalizado. La solución se concentró y el residuo se suspendió en DCM. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con DCM y éter dietílico para obtener **17** con un rendimiento de un 30-80%.

35

40

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 19. A una solución del compuesto **17** en DMF se añadió yodometano (4 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se agitó en EtOAc para obtener **18** como un sólido blanco. El compuesto **18** se disolvió en metanol (10 mL/mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (2 eq) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, tras este tiempo se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se siguió agitando durante 16 h. Se añadió agua (1 mL/mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se coevaporó con acetonitrilo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para generar el compuesto **19** en un 50-90%.

45

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 añadió DIPEA (2 eq). Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (3 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C y tras este tiempo la temperatura se elevó hasta la temperatura de reflujo. Después de 2 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (10 mL/mmol). La solución se agitó durante 48 h a la temperatura ambiente. La eliminación del disolvente dio como resultado el aislamiento del compuesto **20** con un rendimiento de un 70-90%.

50

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 21.

55

*a) Introducción del éster *t*-butílico del ácido propiónico.*

El compuesto **20** se suspendió en metanol (10 mL/mmol) y se añadió DIPEA (2.05 eq). A la mezcla se añadieron 1.2 eq. de acrilato de *t*-butilo y la mezcla se calentó a reflujo durante de 16 h a 120 h. La conversión se controló mediante análisis por TLC y cuando fue necesario se añadieron reactivos adicionales para forzar la finalización de la reacción. Los disolventes se evaporaron, el residuo se redisolvió en EtOAc y se extrajo con una solución al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener **21a** con rendimientos que variaron entre un 50-90%.

b) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 2-metilpropiónico.

A una solución del compuesto **20** en DMF (6 mL/mmol) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 3 eq) y metacrilato de *t*-butilo (5 eq). La mezcla se calentó a 125 °C durante 100 h. La solución se enfrió, se añadió NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol) y se extrajo con éter dietílico/EtOAc, 1/1, v/v. La fase orgánica se lavó con agua (4x), se secó con MgSO₄, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener **21b** puro.

c) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 3-butírico.

El compuesto **20** se suspendió en 1,2-dicloroetano (8 mL/mmol). A esta suspensión se añadieron acetoacetato de *t*-butilo (1.4 eq), ácido acético (1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.8 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. Si la reacción no hubo finalizado, se añadió otra porción de acetoacetato de *t*-butilo (1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.4 eq). Después de que finalizara la reacción, la solución se diluyó con NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol) y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **21c** puro.

d) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 4-butírico.

El compuesto **20** se suspendió en DMF (5 mL/mmol). A esta suspensión se añadió carbonato de potasio (3 eq) y 4-bromobutanoato de *t*-butilo (3 eq). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para generar **21d**.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 22. El compuesto **21** se disolvió en acetonitrilo (25 mL/mmol), a la solución se añadió hidróxido de potasio en polvo (2 eq) y la solución se desgasificó. A la solución se añadió 2-di-*t*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (0.06 eq) y tris(dibencilidenoacetone)dipaladio (0) (0.03eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con HCl 0.1 M y agua. Las fases acuosas se extrajeron con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄. Se obtuvo el compuesto **22** tras la cromatografía en columna de gel de sílice con rendimientos que variaron entre un 30-70%.

Procedimiento general para la introducción del resto de éter bencílico en 21 para obtener el compuesto 23.

Una solución del compuesto **21**, el alcohol bencílico sustituido de manera adecuada (2 eq), acetato de paladio (II) (0.02 eq), 2-di-*t*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (0.02 eq), carbonato de cesio (1.5 eq) en tolueno desgasificado (3 mL/mmol) se calentó a 75 °C durante 16 h. La conversión se controló mediante análisis por TLC. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **23** puro con rendimientos que variaron entre un 30-80%.

Procedimiento general para la conversión del fenol 22 en los éteres bencílicos 23.

Método A) El compuesto **22** se disolvió en DCM/agua, 2/1, v/v (4 mL/mmol) y a esta solución se añadió hidróxido de sodio (2 N, 3 eq). A esta mezcla se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (0.1 eq) y un bromuro de bencilo sustituido de manera adecuada (1.1 eq). La mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con DCM (15 mL/mmol), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **23** puro con rendimientos que variaron entre un 80-90%.

Método B) El compuesto **22** se disolvió en DCM seco (15 mL/mmol) y a esta solución se añadieron trifenilfosfina (1.8 eq) y el alcohol bencílico sustituido de manera adecuada (1.8 eq). A esta mezcla se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1.8 eq), la mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **23** puro con rendimientos que variaron entre un 70-90%.

Método C) Se incubó la resina PS-TBD (3.7 eq.) con una solución de **22** (1.1 eq) en 1 mL de acetonitrilo durante 1.5 h a 50 °C. Después, se añadió el bromuro de bencilo sustituido de manera adecuada (1.10 eq.) en acetonitrilo. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 75 °C durante 16 h. A continuación, el disolvente se

eliminó por filtración y la resina se lavó con 3 x 2.5 mL de ACN. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, a lo que siguió cromatografía en columna flash sobre sílice para obtener el compuesto **23** en rendimientos que variaron entre un 60-95%.

5 **Procedimiento general para la desprotección de 23 en los compuestos 2.** El compuesto **23** se disolvió en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 N, 100 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. Se aplicó calentamiento a 50 °C cuando fue necesario para forzar la finalización de la reacción. Los disolventes se evaporaron y se añadió éter diisopropílico para precipitar el producto. El material sólido blanco se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto **2** con un rendimiento que varió entre un 70-100%.

10 **Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 25.** A una suspensión enfriada (0 °C) de la 4-hidroxi-3-aminopiridina (**14**) comercializada en acetonitrilo (15 mL/mmol) se añadió un ácido 4-benciloxibenzoico sustituido de manera adecuada (**24**, 1 eq), trifenilfosfina (3 eq) y tricloroacetonitrilo (3 eq). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante de 16 a 64 h a 80 °C. La mezcla se concentró al vacío, los residuos se disolvieron en DCM se y lavaron con NaOH 2 N (3x). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con DCM y las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) para obtener **25** crudo como un aceite el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

15 **Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 26.** A una solución del compuesto **25** en DMF (5 mL/mmol) se añadió yodometano (4 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se agitó en EtOAc para obtener la sal cuaternaria de **25** como un sólido blanco. El material crudo se disolvió en metanol (10 mL/mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (2.5 eq) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, tras este tiempo se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se siguió agitando durante 16-64 h. Se añadió agua (1 mL/mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se concentró al vacío, los residuos se suspendieron en NaOH 2 N (5 mL/mmol) y se extrajeron con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener **26** crudo como un sólido amarillo el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

20 **Procedimiento general para los compuestos 27.** A una solución enfriada (0 °C) del compuesto **26** en 1,2-dicloroetano (10 mL/mmol) se añadió DIPEA (2 eq) y se añadió clorofornato de 1-cloroetilo (3 eq). La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C y tras este tiempo la temperatura se elevó hasta la temperatura de reflujo. Después de 4 h, se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se siguió agitando durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (10 mL/mmol). La solución se agitó durante 16-48 h a la temperatura ambiente. La eliminación del disolvente dio como resultado el aislamiento de **27** crudo con un rendimiento global de un 20-40% en función de **25**.

Procedimiento general para la introducción de las colas de ácidos carboxílicos protegidos (para obtener 23) comenzando con el compuesto 27.

a) Introducción del éster *t*-butílico del ácido propiónico.

35 El compuesto **27** se suspendió en metanol (4 mL/mmol) y se añadió DIPEA (1.05 eq). A la mezcla se añadieron 1.2 eq. de acrilato de *t*-butilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se comprobó la conversión mediante análisis por TLC. Los disolventes se evaporaron, el residuo se redisolvió en EtOAc y se extrajo con una solución al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener **23a** puro.

40 b) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 2-metilpropiónico.

A una solución del compuesto **27** en DMF (6 mL/mmol) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3 eq) y metacrilato de *t*-butilo (4 eq). La mezcla se calentó a 125 °C durante 100 h. La solución se enfrió, se añadió NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol) y se extrajo con éter dietílico/EtOAc, 1/1, v/v. La fase orgánica se lavó con agua (4x), se secó con MgSO₄, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener **23b** puro.

c) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 3-butírico.

50 El compuesto **27** se suspendió en 1,2-dicloroetano (6 mL/mmol). A esta suspensión se añadió acetoacetato de *t*-butilo (1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.4 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. Si la reacción no hubo finalizado, se añadió otra porción de acetoacetato de *t*-butilo (1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.4 eq). Después de que finalizara la reacción, la solución se diluyó con NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol) y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **23c** puro.

d) Introducción del éster *t*-butílico del ácido 4-butírico.

55 El compuesto **27** se suspendió en acetonitrilo (3 mL/mmol). A esta suspensión se añadió carbonato de potasio (2 eq), 4-bromobutanoato de *t*-butilo (1.1 eq) y yoduro de potasio (1.1 eq). La mezcla se calentó a la temperatura

ambiente durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para generar **23d**.

5 e) Introducción del ácido 3-ciclobutanocarboxílico

El compuesto **27** se suspendió en 1,2-dicloroetano (20 mL/mmol). A esta suspensión se añadió ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (1.3 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.6 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. Si la reacción no hubo finalizado, se añadió otra porción de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (1.3 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.6 eq). Después de que finalizara la reacción, la solución se diluyó con NaHCO₃ al 5% (15 mL/mmol) y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **2e** puro.

Procedimiento general para la hidrogenación de 23 en el compuesto 22. A una solución del compuesto **23** en etanol (10 mL/mmol) se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (20%, 0.22 eq). La hidrogenación se inició en presión atmosférica de hidrógeno. Se siguió agitando durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Hyflo y el residuo se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto **22**.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 28. A una suspensión del compuesto **20** en DCM (6 mL/mmol) se añadieron DIPEA (1 eq), dimetilaminopiridina (DMAP, 0.05 eq) y dicarbonato de di-*t*-butilo (1.1 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **28** puro con rendimientos que variaron entre un 70-90%.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 29. El compuesto **28** se disolvió en 1,4-dioxano/agua, 1/1, v/v (10 mL/mmol), a la solución se añadió hidróxido de potasio (4 eq, 11.7 N) y la solución se desgasificó. A la solución se añadió 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (0.04 eq) y tris(dibencilidenoacetone)dipaladio (0) (0.02eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se acidificó hasta pH 6 con HCl 0.1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **29** puro con rendimientos que variaron entre un 60-95%.

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

Método A) El compuesto **29** se disolvió en DCM/agua, 2/1, v/v (4 mL/mmol) y a esta solución se añadió hidróxido de sodio (2 N, 3 eq). A esta mezcla se añadió bromuro de tetrabutilamonio (0.1 eq) y el bromuro de bencilo sustituido de manera adecuada (1.1 eq). La mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con DCM (15 mL/mmol), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **30** puro con rendimientos que variaron entre un 80-90%. Método B) El compuesto **29** se disolvió en *N,N'*-dimetilacetamida (4 mL/mmol) y a esta solución se añadió trifetilfosfina (1.25 eq), azodicarboxilato de diisopropilo (1.25 eq) y un alcohol bencílico sustituido de manera adecuada (1.2 eq). La mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **30** puro con rendimientos que variaron entre un 70-90%. Método C) El compuesto **28** se disolvió en tolueno (8 mL/mmol), a la solución se añadió hidróxido de potasio (2 eq, 11.7 N) y la solución se desgasificó. A la solución se añadió bromuro de bencilo sustituido de manera adecuada (1.1 eq), 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenil (0.06 eq) y tris(dibencilidenoacetone)dipaladio (0) (0.03 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1.25 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5% (10 mL/mmol). Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **30** puro con rendimientos que variaron entre un 30-80%.

50 **Procedimiento general para la desprotección de los compuestos 30 para obtener 27.**

El compuesto **30** se disolvió en DCM (10 mL/mmol) y se añadió ácido trifluoroacético (6 eq). La solución se calentó a reflujo durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ ac. al 5%. La mezcla se extrajo con DCM (3x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto **27** el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

§5. SÍNTESIS DE COMPUESTOS ESPECÍFICOS

(Remítase a la tabla 1)

Todos los derivados de furanilo de la tabla 1 se podrían preparar siguiendo la ruta A o B con reactivos apropiados. Los siguientes compuestos son ejemplos típicos.

Todos los derivados de oxazolo de la tabla 1 se podrían preparar siguiendo la ruta C, D o E eligiendo los reactivos apropiados. Los siguientes compuestos son ejemplos típicos.

- 5 **Éster *t*-butílico del ácido 3-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]-4-oxopiperidino-1-carboxílico (5, Rb=H).** A una solución del éster *t*-butílico del ácido 4-oxopiperidino-1-carboxílico (**4**, 104.1 g, 522 mmol) en tolueno (800 mL) se añadió una cantidad catalítica de ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (0.5 g, 2.6 mmol) y pirrolidina (172.8 mL, 2090 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo en condiciones de Dean Stark durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se redisolvió en tolueno (600 mL). A esta solución se añadió lentamente (en 25 minutos) una solución de una 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (**3**, Rb=H, 145.2 g, 522 mmol) en tolueno/DCM (900 mL, 1/2, v/v). La mezcla se agitó durante toda la noche a la temperatura ambiente y la suspensión espesa blanca resultante se vertió sobre agua (1.5 L). La fase acuosa se extrajo con DCM (3x300 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron posteriormente a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, de 2/3, v/v hasta un 100% de éter dietílico) para obtener el compuesto **5** (Rb=H, 166.6 g, 87%) como un sólido amarillo. Análisis por TLC, R_f 0.3 en éter dietílico/éter de petróleo, 1/1, v/v.

2-[4-Bromofenil]-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-*c*]piridina (6, Rb=H).

- 20 El compuesto **5** (Rb=H, 166g, 456 mmol) se suspendió en ácido clorhídrico concentrado (500 mL, 12 N, 6 mol). La mezcla se calentó con 10 °C por 30 minutos hasta 80 °C. La mezcla comienza a formar espuma profusamente, así que deje suficiente volumen en el recipiente de reacción de partida. Después de 45 minutos, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con una solución de NaOH al 50% en peso (exotérmica). Después de agitar durante toda la noche a la temperatura ambiente, el material sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con 250 mL de NaOH 0.1 M. El material marrón claro se purificó mediante extracción Soxhlet en EtOAc para obtener **6** (Rb=H, 51 g, 38%) como un sólido beige el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. LC-MS (Método A): t_R 1.19, [M+H] 278.

- 30 **Éster *t*-butílico del ácido 3-[2-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-il]propiónico (7a, Rb=H).** El compuesto **6** (Rb=H, 1.46 g, 5 mmol) se suspendió en metanol (30 mL) y se añadió DIPEA (0.91 mL, 1.05 eq). A la mezcla se añadió acrilato de *t*-butilo (0.88 mL, 1.2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se comprobó la conversión mediante análisis por TLC (éter dietílico/éter de petróleo, 1/1, v/v). Los disolventes se evaporaron, el residuo se redisolvió en EtOAc y se extrajo con una solución al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, de 2/3 a 1/1, v/v) para obtener **7a** (Rb=H, 1.75 g, 86%) puro como un sólido blanco. LC-MS (Método A): t_R 1.38, [M+H] 407.

- 35 **Éster *t*-butílico del ácido 3-[2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-il]propiónico (8a, Rb=H).** El compuesto **7a** (Rb=H, 3.85 g, 9.5 mmol) se disolvió en tolueno (80 mL), a la solución se añadió hidróxido de potasio (2 eq, 11.7 N) y la solución se desgasificó. A la solución se añadió 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (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 agitó a 60 °C durante 1.25 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5% (10 mL/mmol). Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, 1/1, v/v, R_f 0.1) para obtener el compuesto **8a** puro (Rb=H, 1.86 g, 57%) como un sólido amarillo. LC-MS (Método A): t_R 1.14, [M+H] 344.

- 45 **Éster *t*-butílico del ácido 3-[2-[4-(2-fluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-il]propiónico (9a, Ra=2F, Rb=H).** El compuesto **8a** (Rb=H, 1.24 g, 3.61 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilacetamida (10 mL) y a esta solución se añadió trifetilfosfina (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 agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC (éter dietílico, R_f 0.3) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, de 1/1, v/v, hasta 2/1, v/v) para obtener el compuesto **9a** (Ra=2F, Rb=H, 1.38 g, 84%) como un aceite. LC-MS (Método A): t_R 1.46, [M+H] 452.

- 55 **Ácido 3-[2-[4-(2-fluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-il]propiónico (33).** El compuesto **9a** (Ra=2F, Rb=H, 1.38 g, 3.1 mmol) se disolvió en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 N, 30 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h a 35 °C. Los disolventes se evaporaron y se añadió éter diisopropílico (30 mL) para precipitar el producto como la sal del ácido clorhídrico. El material sólido blanco se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto **33** (0.75 g, 54%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 2.93 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 3.07 (s a, 2 H), 3.28 - 3.55 (s a, 2 H), 3.44 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 3.60 - 3.90 (s a, 2 H), 4.06 - 4.56 (s a, 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 (s a, 1 H), 12.3 - 13.2 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): t_R 1.39, [M+H] 396.

Éster *t*-butílico del ácido 2-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-carboxílico 10 (Rb=H). A una suspensión del compuesto **6** (Rb=H, 5 g, 17 mmol) en DCM (100 mL) se añadieron DIPEA (2.92 mL, 1 eq), DMAP (0.1 g, 0.05 eq) y dicarbonato de di-*t*-butilo (4.1 g, 18.8 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC (DCM, Rf 0.40) reveló que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5% y las fases acuosas resultantes se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 100% DCM) para obtener el compuesto **10** (Rb=H, 5.99 g, 92%) como un aceite.

Éster *t*-butílico del ácido 2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-carboxílico 11a (Rb=H). El compuesto **10** (Rb=H, 11.77 g, 31 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano/agua, 1/1, v/v (200 mL), a la solución se añadió hidróxido de potasio (6.98 g, 124.5 mmol, 4 eq) y la solución se desgasificó. A la solución se añadió 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0.53 g, 1.24 mmol, 0.04 eq) y tris-(dibencilidenoacetone)dipaladio (O) (0.57 g, 0.62 mmol, 0.02 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se acidificó hasta pH 6 con HCl 0.1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH, de 1/0 a 99.5/0.5) para obtener el compuesto **11** (Rb=H, 9 g, 90%) como un sólido blanco.

Éster *t*-butílico del ácido 2-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-carboxílico (12, Ra=4Cl, Rb=H). El compuesto **11a** (Rb=H, 2.0 g, 6.34 mmol) se disolvió en DCM/agua, 2/1, v/v (30 mL) y a esta solución se añadió hidróxido de sodio (2 N, 10 mL). A esta mezcla se añadió 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 agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC (100% de DCM, Rf 0.55) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con DCM (15 mL/mmol), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/éter de petróleo, desde 3/1 hasta 1/0, v/v) para obtener 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 (s a, 2 H); 3.75 (s a, 2 H); 4.35 (s a, 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-Clorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridina (13, Ra= 4Cl, Rb=H). El compuesto **12** (Ra=4Cl, Rb=H, 2.3 g, 5.2 mmol) se disolvió en DCM (50 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (4 mL, 10 eq). La solución se calentó a reflujo durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC (100% de DCM, Rf 0.05) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ ac. al 5%. La mezcla se extrajo con DCM (3x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener **13** (Ra=4Cl, Rb=H, 1.79 g) crudo el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. LC-MS (Método A): t_R 1.49, [M+H] 340.

Éster *t*-butílico del ácido 3-{2-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-il}-2-metilpropiónico (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 pyrex de 25 mL se añadieron 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 calentó a 140 °C durante 16 h. La solución se enfrió, se añadió NaHCO₃ al 5% (10 mL) y se extrajo con éter dietílico/EtOAc, 1/1, v/v. La fase orgánica se lavó con agua (4x20 mL), se secó con MgSO₄, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, de 9/1 a 4/1, v/v, Rf 0.65) para obtener **9b** (Ra=4Cl, Rb=H, 0.1 g, 28%) puro como un aceite incoloro. LC-MS (Método A): t_R 1.88, [M+H] 482.

Ácido 3-{2-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-il}-2-metilpropiónico (77). El compuesto **9b** (Ra=4Cl, Rb=H, 0.12 g, 0.25 mmol) se disolvió en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 N, 2.8 mL) y la mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se añadió éter diisopropílico (30 mL) para precipitar el producto como la sal del ácido clorhídrico. El material sólido blanco se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto **77** (0.09 g, 74%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.29 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 3.05 - 3.17 (m, 3 H), 3.23 (dd, *J*= 5.4, 13.3 Hz, 1 H), 3.51 - 3.68 (m, 3 H), 4.24 (s a, 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 (s a, 2H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 16.42 (c, 1 C), 20.36 (t, 1 C), 35.17 (d, 1 C), 48.74 (t, 1 C), 49.57 (t, 1 C), 56.96 (t, 1 C), 68.60 (t, 1 C), 102.92 (d, 1 C), 113.06 (s, 1 C), 115.41 (d, 1 C), 123.20 (s, 1 C), 124.87 (d, 1 C), 128.41 (d, 1 C), 129.42 (d, 1 C), 132.46 (s, 1 C), 136.01 (s, 1 C), 145.10 (s, 1 C), 152.99 (s, 1 C), 157.85 (s, 1 C), 174.95 (s, 1 C). LC-MS (Método A): t_R 1.56, [M+H] 426.

Éster *t*-butílico del ácido 2-[4-(benciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-carboxílico 12 (Ra=Rb=H). El compuesto **11** (Rb=H, 0.84 g, 2.66 mmol) se disolvió en DCM/agua, 2/1, v/v (30 mL) y a esta solución se añadió hidróxido de sodio (2 N, 4.2 mL). A esta mezcla se añadió bromuro de tetrabutilamonio (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 agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC (DCM/MeOH, 98/2, v/v, Rf 0.8) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/éter de petróleo, desde 3/1 hasta 1/0, v/v) para obtener el compuesto **12** (Ra=Rb=H,

1.03 g, 95%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.4 (s, 9 H); 2.75 (s a, 2 H); 3.75 (s a, 2 H); 4.35 (s a, 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-Benciloxifenil]-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridina (13, Ra=Rb=H). El compuesto **12** (Ra=Rb=H, 1.03 g, 2.54 mmol) se disolvió en DCM (20 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (1.5 mL). La solución se calentó a reflujo durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC (100% de DCM, Rf 0.05) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ ac. al 5% (40 mL), se extrajo con DCM (3x50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto **13** (Ra=Rb=H, 0.67 g, 86%) el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. LC-MS (Método A): t_R 1.50, [M+H] 306.

Éster *t*-butílico del ácido 3-{2-[4-benciloxifenil]-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridino-5-il}butírico (9c, Ra=Rb=H). El compuesto **13** (Ra=Rb=H, 0.16 g, 0.52 mmol) se suspendió en 1,2-dicloroetano (3.2 mL). A esta suspensión se añadió acetoacetato de *t*-butilo (0.09 mL, 0.52 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.16 g, 0.73 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h, tras este tiempo se añadió otra porción de acetoacetato de *t*-butilo (1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.4 eq) junto con una gota de ácido acético. Después de agitar durante 60 h, se añadió de nuevo una porción de acetoacetato de *t*-butilo (1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.4 eq) y se siguió agitando durante 36 h. La solución se diluyó con NaHCO₃ al 5% (10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, de 9/1 a 4/1, v/v) para proporcionar el compuesto **9c** (Ra=Rb=H, 0.06 g, 25%) puro como un sólido blanco. LC-MS (Método A): t_R 1.68, [M+H] 448.

Ácido 3-{2-[4-benciloxifenil]-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridino-5-il}butírico (76). El compuesto **9c** (Ra=Rb=H, 0.08 g, 0.18 mmol) se disolvió en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 mL, 2 N) y la mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se coevaporó con ciclohexano. Se añadió éter diisopropílico (30 mL) para precipitar el producto como la sal del ácido clorhídrico, el material sólido blanco se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto **76** (0.06 g, 80%). ¹H RMN (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 (Método A): t_R 1.46, [M+H] 392.

Éster *t*-butílico del ácido 4-[2-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridino-5-il]butírico (7d). El compuesto **6** (Rb=H, 4.55 g, 16.3 mmol) se suspendió en acetonitrilo (55 mL). A esta suspensión se añadieron 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 calentó hasta reflujo durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC (éter dietílico/éter de petróleo, 1/1, v/v, Rf 0.1) reveló que la reacción había terminado. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ al 5% (2x60 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, 1/1, v/v) para proporcionar **7d** (Rb=H, 4.94 g, 71%) como un sólido amarillo. LC-MS (Método A): t_R 1.37, [M+H] 420.

Éster *t*-butílico del ácido 4-[2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridino-5-il]butírico (8d). El compuesto **7d** (Rb=H, 4.91 g, 11.68 mmol) se disolvió en tolueno (100 mL), a la solución se añadió hidróxido de potasio (2 mL, 11.7 N) y la solución se desgasificó. A la solución se añadió 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (0.27 g, 0.64 mmol, 0.06 eq) y tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.29 g, 0.32 mmol, 0.03 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1.25 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5% (100 mL). Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, de 1/1 a 1/0, v/v, Rf 0.1) para obtener el compuesto **8d** (Rb=H, 4.0 g) puro como un sólido amarillo. LC-MS (Método A): t_R 1.21, [M+H] 358.

Éster *t*-butílico del ácido 4-{2-[4-(2-fluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridino-5-il}butírico (9d). El compuesto **8d** (Rb=H, 0.43 g, 1.2 mmol) se disolvió en DCM/agua, 2/1, v/v (5 mL) y a esta solución se añadió hidróxido de sodio (1.8 mL, 2 N, 3 eq). A esta mezcla se añadió bromuro de tetrabutilamonio (0.1 eq) y bromuro de 2F-bencilo (1.32 mmol, 250 mg). La mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC (éter dietílico, Rf 0.5) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con DCM (15 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, desde 1/1 hasta 1/0, v/v, para obtener el compuesto **9d** (Ra=2F, Rb=H) con un rendimiento de un 80%. LC-MS (Método A): t_R 1.49, [M+H] 466.

Ácido 4-{2-[4-(2-fluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridino-5-il}butírico (35). El compuesto **9d** (Ra=2F, Rb=H, 0.3 g, 0.64 mmol) se disolvió en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 N, 2.8 mL) y la mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y se añadió éter diisopropílico (30 mL) para precipitar el producto como la sal del ácido clorhídrico. El material sólido blanco se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto **35** (0.32 g, 95%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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 (s a, 1 H), 3.50 - 3.68 (s a, 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, 1H), 7.38 (dt, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H), 9.80 (s a, 1 H), 11.37 - 13.06 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): t_R 1.37, [M+H] 410.

5 **Ácido 4-{2-[4-(2-fluorobenciloxi)-2-fluorofenil]-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piridino-5-il}butírico (73).** El compuesto **73** se preparó de manera similar a la descrita para **35** comenzando con 2-bromo-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona. Compuesto **73**: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ PPM: 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 2.38 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.02 - 3.13 (m, 2 H), 3.17 - 3.28 (m, 2 H), 3.44 - 3.92 (s a, 2 H), 3.98 - 4.54 (s a, 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 (s a, 1 H), 12.07 - 12.85 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): t_R 1.35, [M+H] 428.

15 **2-(4-Bromofenil)oxazolo[4,5-c]piridina (17, Rb=H).** A una suspensión enfriada (0 °C) de la 4-hidroxi-3-aminopiridina 14 comercializada (4 g, 36 mmol) en DCM (200 mL) se añadieron trietilamina (6.3 mL, 1.25 eq) y una solución de cloruro de 4-bromobenzoílo (**15**, Rb=H, 8 g, 36 mmol, 1 eq, 0.3 M en DCM). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se filtró y se lavó con DCM y éter para proporcionar **16** (Rb=H) crudo como un material sólido el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. Se disolvió hexacloroetano (10.2 g, 43 mmol, 2.5 eq) en DCM (150 mL) y trifetilfosfina (13.56 g, 51.69 mmol, 3 eq) y se añadió trietilamina (19.2 mL, 137.8 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó durante 10 minutos a la temperatura ambiente y se añadió el compuesto **16** (Rb=H) crudo lentamente en 5 porciones iguales. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 64 h y tras este tiempo el análisis por TLC (DCM/MeOH, 97/3, v/v, Rf 0.3) reveló que la reacción había finalizado. La solución se concentró y el residuo se suspendió en DCM. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con DCM y éter dietílico para obtener **17** (Rb=H) crudo el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

20 **2-(4-Bromofenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-c]piridina (19, Rb=H).** A una solución del compuesto **17** (Rb=H, 11.4 mmol) en DMF (95 mL) se añadió yodometano (2.84 mL, 45.58 mmol, 4 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se agitó en EtOAc para obtener **18** (Rb=H, 3.3g, 69%) crudo como un sólido blanco. El compuesto **18** (Rb=H, 2.3 g, 5.5 mmol) se disolvió en metanol (55 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (0.42 g, 11 mmol, 2 eq) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, tras este tiempo se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se siguió agitando durante 16 h. Se añadió agua (4 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se coevaporó con acetonitrilo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DMA 0.5) para generar el compuesto **19** (Rb=H) con un rendimiento de un 61%.

25 **2-(4-Bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[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 añadió DIPEA (1.1 mL, 6.4 mmol, 2 eq). A 0 °C, se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (1.05 mL, 9.72 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C y tras este tiempo la temperatura se elevó hasta la temperatura de reflujo. Después de 2 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (35 mL). La solución se agitó durante 48 h a la temperatura ambiente. El precipitado se filtró, el producto sólido se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto **20** (Rb=H, 0.9 g, 88%). LC-MS (Método A): t_R 1.1, [M+H] 280.

30 **Éster *t*-butílico del ácido 3-[2-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-c]piridino-5-yl]propiónico (21, Rb=H).** El compuesto **20** (Rb=H, 8 g, 22.8 mmol) se suspendió en metanol (200 mL) y se añadió DIPEA (8.15 mL, 46.8 mmol, 2.05 eq). A la mezcla se añadió acrilato de *t*-butilo (3.97 mL, 27.4 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 120 h. Se comprobó la conversión mediante análisis por TLC y después de 16 y 64 h se añadió más acrilato de *t*-butilo (3.97 mL, 27.4 mmol, 1.2 eq) para forzar la finalización de la reacción. Los disolventes se evaporaron, el residuo se redisolvió en EtOAc y se extrajo con una solución al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter dietílico/éter de petróleo, 1/1, v/v) para obtener **21a** (Rb=H, 8.8 g, 93%). LC-MS (Método A): t_R 1.38, [M+H] 408.

35 **Éster *t*-butílico del ácido 3-[2-[4-(benciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-c]piridino-5-il]propiónico (23a, Ra=Rb=H).** El compuesto **21a** (Rb=H, 0.9 g, 2.21 mmol) se disolvió en tolueno desgasificado (7 mL) y a la solución se añadió carbonato de cesio (1.08 g, 3.3 mmol), alcohol bencilico (0.46 mL, 4.42 mmol, 2 eq), 2-di-*t*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1-bifenilo (25.5 mg, 0.05 mmol, 0.02 eq) y acetato de paladio (II) (9.92 mg, 0.04 mmol, 0.02 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, 3/1, v/v) para obtener **23a** (Ra=Rb=H, 0.71 g, 74%) puro como un sólido blanco. LC-MS (Método A): t_R 1.46, [M+H] 435.

40 **Ácido 3-[2-[4-(benciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-c]piridino-5-il]propiónico (47).** El compuesto **23a** (Ra=Rb=H, 0.71 g, 1.63 mmol) se disolvió en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 N, 12 mL, 30 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h a 50 °C. Los disolventes se evaporaron y se añadió éter dietílico para precipitar el producto. El material sólido blanco se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto **47** (0.67 g, 93%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm, 2.92 (t, *J*= 7.1 Hz, 2 H), 3.06 - 3.31 (s a, 2 H), 3.57 (t, *J*= 7.1 Hz, 2 H), 3.50 - 3.61 (s a, 1 H), 3.79 - 4.04 (s a, 1 H), 4.21 - 4.42 (s a, 1 H), 4.42 - 4.60 (s a, 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 (s a, 1 H). LC-MS (Método A): *t*_R 1.32, [M+H] 379.

5 **Éster *t*-butílico del ácido 4-[2-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-yl]butírico (21d, Rb=H).** El compuesto **20** (Rb=H, 2.5 g, 7.92 mmol) se suspendió en DMF (40 mL). A esta suspensión se añadió 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 calentó a 80 °C durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter dietílico/éter de petróleo, desde 1/1, v/v hasta 100% de éter dietílico) para generar **21d** (Rb=H, 3.15 g, 94%) como un sólido blanco.

10 **Éster *t*-butílico del ácido 4-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico (23d, Ra=2,3-diF, Rb=H).** El compuesto **21d** (Rb=H, 0.6 g, 1.42 mmol) se disolvió en tolueno desgasificado (5 mL) y a esta solución se añadió carbonato de cesio (0.7 g, 2.14 mmol), alcohol 2,3-difluorobencílico (0.32 mL, 2.85 mmol, 2 eq), 2-di-*t*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-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 agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, desde 2/1, v/v hasta 100% de éter dietílico) para obtener **23d** (Ra=2,3-diF, Rb=H, 0.48 g, 70%) puro como un aceite.

20 **Ácido 4-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico (57).** El compuesto **23d** (Ra=2,3-diF, Rb=H, 0.46 g, 0.95 mmol) se disolvió en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 N, 14 mL, 60 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y se añadió éter dietílico para precipitar el producto. El material sólido blanco se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto **57** (0.45 g, 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 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 (s a, 1 H), 3.70 - 3.96 (s a, 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 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): *t*_R 1.16, [M+H] 429.

25 **Ácido 4-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico (53).** El compuesto **53** se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de **57** comenzando con **23d** (Ra=Rb=H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 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 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): *t*_R 1.17, [M+H] 393.

30 **Ácido 4-{2-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)-2-fluorofenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico (85).** El compuesto **85** se preparó siguiendo la ruta C comenzando con cloruro de 2-fluoro-4-bromobenzoílo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 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 (s a, 1 H), 3.79 - 3.97 (s a, 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 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): *t*_R 1.77, [M+H] 479.

35 **Ácido 4-{2-[4-(2-fluorobenciloxi)-2-metilfenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico (89).** El compuesto **89** se preparó siguiendo la ruta C comenzando con cloruro de 2-metil-4-bromobenzoílo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 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 (s a, 1 H), 3.79 - 3.95 (s a, 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 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): *t*_R 1.61, [M+H] 425.

40 **Ácido 4-{2-[4-(3,4-difluorobenciloxi)-2-fluorofenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico (227).** El compuesto **227** se preparó siguiendo la ruta C comenzando con cloruro de 2-fluoro-4-bromobenzoílo. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.74 (c, *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 (s a, 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 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): *t*_R 1.42, [M+H] 479.

45 **Ácido 4-{2-[4-(2-fluorobenciloxi)-3-clorofenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico (283).** El compuesto **283** se preparó siguiendo la ruta C comenzando con cloruro de 3-cloro-4-bromobenzoílo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.69 - 1.801.74 (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 (s a, 1 H); LC-MS (Método B): *t*_R 1.99*, [M+H] 445.

50 **Ácido 4-{2-[4-(4-clorobenciloxi)-3-fluorofenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico (211).** El compuesto **211** se preparó siguiendo la ruta C comenzando con cloruro de 3-fluoro-4-bromobenzoílo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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 (s a, 1 H), 12.03 - 12.77 (s a, 1 H); LC-MS (Método B): t_R 2.03*, $[M+H]$ 445.

2-(4-Benciloxifenil)oxazolo[4,5-c]piridina (25, Ra=Rb=H). A una suspensión enfriada (0 °C) de la 4-hidroxi-3-aminopiridina comercializada (**14**, 19.3 g, 175 mmol) en acetonitrilo (1500 mL) se añadió ácido 4-benciloxibenzoico (**24**, Ra=Rb=H, 40 g, 175 mmol), trifenilfosfina (142.5 g, 543 mmol, 3.1 eq) y tricloroacetnitrilo (54.5 mL, 543 mmol, 3.1 eq). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla se concentró al vacío y los residuos se disolvieron en DCM y se lavaron con NaOH 2 N (3x). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con DCM y las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) para obtener **25** (Ra=Rb=H) crudo como un aceite el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

2-(4-Benciloxifenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahydrooxazolo[4,5-c]piridina (26, Ra=Rb=H). A una solución de **25** (Ra=Rb=H, 117 mmol) crudo en DMF (540 mL) se añadió yodometano (29.35 mL, 471 mmol, 4 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se agitó en EtOAc para obtener la sal cuaternaria de **25**, un sólido blanco, la cual se disolvió en metanol (950 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (10.2 g, 268 mmol, 2.5 eq), la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, tras este tiempo se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se siguió agitando durante 64 h. Se añadió agua (117 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se concentró al vacío, los residuos se suspendieron en NaOH 2 N (5 mL/mmol) y se extrajeron con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener **26** (Ra=Rb=H) crudo como un sólido amarillo el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

2-(4-Benciloxifenil)-4,5,6,7-tetrahydrooxazolo[4,5-c]piridina (27, Ra=Rb=H). A una solución enfriada (0 °C) del compuesto **26** (Ra=Rb=H, 35.2 g, 109.8 mmol) en 1,2-dicloroetano (880 mL) se añadió DIPEA (37.61 mL, 219.7 mmol, 2 eq) y se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (35.56 mL, 329.6 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C y tras este tiempo la temperatura se elevó hasta la temperatura de reflujo. Después de 4 h, se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se siguió agitando durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (880 mL). La solución se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La eliminación del disolvente dio como resultado el aislamiento de **27** (Ra=Rb=H) crudo con un rendimiento global de un 20% en función de **25** (Ra=Rb=H).

Éster *t*-butílico del ácido 3-[2-(4-benciloxifenil)-4,5,6,7-tetrahydrooxazolo[4,5-c]piridina]-2-metilpropiónico (28b). A una solución del compuesto **27** (Ra=Rb=H, 13.45g, 43.9mmol) en DMF (270ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3 eq) y metacrilato de *t*-butilo (28.54 mL, 175.6 mmol, 4 eq). La mezcla se calentó a 125 °C durante 100 h. La solución se enfrió, se añadió NaHCO_3 al 5% (15 mL/mmol) y se extrajo con éter dietílico/EtOAc, 1/1, v/v. La fase orgánica se lavó con agua (4x), se secó con MgSO_4 , se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter dietílico/éter de petróleo, de 1/2 a 3/1, v/v) para obtener **23b** (Ra=Rb=H, 14.58 g, 74%) como un aceite.

Ácido 3-[2-(4-benciloxifenil)-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-c]piridino-5-il]-2-metilpropiónico (146). El compuesto **23b** (Ra=Rb=H, 0.45 g, 1 mmol) se disolvió en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 N, 14 mL, 60 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y se añadió éter dietílico para precipitar el producto. El material sólido blanco se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto **146** (0.43 g, 99%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), 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 (s a, 2 H), 4.34 (s a, 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 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): t_R 1.48, $[M+H]$ 393.

Ácido 3-{2-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-c]piridino-5-il]-2-metilpropiónico (156). El compuesto **156** se preparó siguiendo la ruta C. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 1.29 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H), 3.09 - 3.21 (s a, 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 (s a, 2 H), 4.34 (s a, 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 (s a, 1 H); ^{13}C RMN (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ PPM: 16.35 (c, 1 C), 19.25 (t, 1 C), 35.14 (d, 1 C), 49.04 (t a, 1 C), 49.76 (t a, 1 C), 57.23 (t, 1 C), 68.66 (t, 1 C), 115.60 (d, 2 C), 119.65 (s, 1 C), 124.21 (s, $^1\text{JCF}=272.5$ Hz, 1 C), 125.34 (d, $^3\text{JCF}=3.6$ Hz, 2 C), 127.63 (d, 2 C), 128.05 (d, 2 C), 128.51 (s, $^2\text{JCF}=31.7$ Hz, 1 C), 128.63 (s, 1 C), 141.51 (s, 1 C), 142.86 (s, 1 C), 160.11 (s, 1 C), 160.76 (s, 1 C), 174.95 (s, 1 C); LC-MS (Método A): t_R 1.82, $[M+H]$ 461.

Ácido 3-{2-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-c]piridino-5-il]-2-metilpropiónico (157). El compuesto **157** se preparó siguiendo la ruta C. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), 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 (s a, 2 H), 4.24 (s a, 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 (s a, 1 H); ^{13}C RMN (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ PPM: 16.44 (c, 1 C), 19.19 (t, 1 C), 35.09 (d, 1 C), 49.1 (t a, 1 C), 49.6 (t a, 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): t_R 1.72, $[M+H]$ 427.

Ácido 3-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il]butírico (175). El compuesto **175** se preparó siguiendo la ruta C. ^1H RMN (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 (s a, 2 H), 3.6 - 3.7 (s a, 1 H), 3.9 - 4.1 (s a, 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 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): t_R 1.3, [M+H] 429.

5 **Ácido 3-{2-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)-2-fluorofenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il]-2-metilpropiónico (271).** El compuesto **271** se preparó siguiendo la ruta C. ^1H RMN (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 (s a, 1 H), 4.18 - 4.58 (s a, 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 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): t_R 1.56, [M+H] 479.

10 **Éster *t*-butílico del ácido 2-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-carboxílico (28, Rb=H).** A una suspensión del compuesto **20** (Rb=H, 14.3 g, 48.2 mmol) en DCM (300 mL) se añadieron DIPEA (1 eq) y dicarbonato de di-*t*-butilo (11.59 g, 53 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto **28** (Rb=H) crudo puro el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

15 **Éster *t*-butílico del ácido 2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-carboxílico (29, Rb=H).** El compuesto **28** (Rb=H, 9 g, 20.4 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (90 mL), a la solución se añadió hidróxido de potasio (4.58 g, 81 mmol, en 90 mL de agua) y la solución se desgasificó. A la solución se añadió 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (346 mg, 0.82 mmol, 0.04 eq) y tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (373.5 mg, 0.41 mmol, 0.02 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y tras este tiempo el análisis por LC-MS mostró que la conversión era total. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se acidificó hasta pH 6 con HCl 0.1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 97/3, v/v) para obtener el compuesto **29** (Rb=H, 6 g, 83%) puro.

25 **Éster *t*-butílico del ácido 2-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-carboxílico (30, Ra=4CF₃, Rb=H).** El compuesto **29** (Rb=H, 6 g, 17 mmol) se disolvió en DCM/agua, 2/1, v/v (78 mL/mmol) y a esta solución se añadió hidróxido de sodio (27 mL, 2 N, 3 eq). A esta mezcla se añadió bromuro de tetrabutilamonio (549 mg, 0.1 eq) y bromuro de 4-trifluorometilbencilo (4.48 g, 18.75 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y tras este tiempo el análisis por LC-MS reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con DCM (200 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto **30** (Rb=H, 9.0 g, 96%) puro como una espuma incolora.

30 **2-[4-(4-Trifluorometilbenciloxi)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 disolvió en DCM (150 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (8.5 mL, 111 mmol, 6 eq). La solución se calentó a reflujo durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 ac. al 5%. La mezcla se extrajo con DCM (3x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el compuesto **27** (Ra=4CF₃, Rb=H) el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

35 **Ácido 3-{2-[4-(4-trifluorometoxibenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il]ciclobutanocarboxílico (306).** El compuesto **27** (Ra=4CF₃, Rb=H 0.71 g, 1.8 mmol) se suspendió en 1,2-dicloroetano (40 mL). A esta suspensión se añadió ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (0.27 g, 2.34 mmol, 1.3 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.61 g, 2.88 mmol, 1.6 eq). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC reveló que la reacción había finalizado. La solución se diluyó con NaHCO_3 al 5% (15 mL/mmol) y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar una mezcla de los estereoisómeros *cis* y *trans* en una proporción de 2 a 1. Una segunda purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9/1, v/v) dio como resultado el aislamiento de dos fracciones enriquecidas en un estereoisómero. 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- d_6): δ 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 (s a, 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 (s a, 1 H); **306-*trans***: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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 (s a, 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 (s a, 1 H). LC-MS t_R 1.41, [M+H] = 489.

55 **Ácido 3-{2-[4-(3,4-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il]ciclobutanocarboxílico (277).** Los compuestos **278-*cis*** y **277-*trans*** se prepararon tal como se ha descrito para **306**. **278-*cis***: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 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 (s a, 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 (s a, 1 H); LC-MS (método A): t_R 1.33, [M+H] =

441; **277-trans**: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 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 (s a, 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 (s a, 1 H); LC-MS (método A): t_R 1.31, $[\text{M}+\text{H}] = 441$.

5 **3-Bromo-N-benciloxicarbonil-4-piperidona (502)**. A una solución enfriada (0 °C) de *N*-benciloxicarbonil-4-piperidona (**501**, 27.3 g, 117 mmol) en DCM (3 mL/mmol) se añadió DIPEA (25.5 mL, 146.2 mmol, 1.25 eq) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (25.4 mL, 141 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A continuación, se añadió *N*-bromosuccinimida (21.2 g, 119.3 mmol, 1.02 eq) y se siguió agitando durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 al 5% y la fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró posteriormente a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, de 1/1 a 1/0, v/v, Rf 0.1) para obtener **502** con un rendimiento de un 90% como un aceite amarillo.

15 **Éster bencilico del ácido 2-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridino-5-carboxílico (504)**. El compuesto **502** (2.0 g, 6.5 mmol) se disolvió en etanol (20 mL). A la solución se añadió 4-metoxitiobenzamida (**503**, 1.09 g, 6.5 mmol, 1 eq), la mezcla amarilla se calentó a reflujo durante 17 h y tras este tiempo el análisis por TLC mostró una conversión completa de **502**. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con Na_2SO_4 al 5%, la fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró posteriormente a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter dietílico, Rf 0.3) y se obtuvo el compuesto **504** con un rendimiento de un 49% como un aceite incoloro. Los compuestos que tienen un sustituto Rb se pueden preparar eligiendo una (Rb)- 4-metoxitiobenzamida (**503**) sustituida de manera adecuada.

25 **4-(4,5,6,7-Tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridino-2-il)fenol 505**. El compuesto **504** (18.0 g, 47.3 mmol) se disolvió en etanol (300 mL). A la solución enfriada (-78 °C) se añadió tribromuro de boro (5 eq, 236 mmol) gota a gota. Después de una hora, se retiró el enfriamiento y la mezcla se agitó 16 horas a la temperatura ambiente. La reacción se desactivó con MeOH, la mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto **505** como un aceite el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 508. Los compuestos **508** se preparan comenzando con los compuestos **505** de una manera similar a la descrita para la síntesis de los compuestos **7** y **21** (remítase a los esquemas 1-4). Como un ejemplo típico describimos la síntesis del compuesto **508** (Ra=F, Rb=H, Rc=C2).

30 **Éster *t*-butílico del ácido 3-[2-(4-(hidroxifenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridino-5-il)propiónico (506, Rb=H, Rc=C2)**. A una suspensión de **505** (Rb=H, 5.8 g, 25.1 mmol) en MeOH (100 mL) y DIPEA (5.1 mL, 30.1 mmol, 1.2 eq) se añadió acrilato de *t*-butilo (4.4 mL, 30.1 mmol, 1.2 eq), la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h y tras este tiempo el análisis por TLC (éter dietílico, Rf 0.2) mostró una conversión completa de **505**. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO_3 al 5%, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró posteriormente a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter dietílico) y se obtuvo el compuesto **506** (Rb=H, Rc=C2) con un rendimiento de un 79% como un material sólido blanco.

40 **Éster *t*-butílico del ácido 3-[2-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridino-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 añadió trifetilfosfina (0.45 g, 1.7 mmol, 1.25 eq), azodicarboxilato de diisopropilo (0.33 mL, 1.7 mmol, 1.25 eq) y alcohol 2-fluorobencilico (0.17 mL, 1.56 mmol, 1.15 eq) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción fue éter dietílico (150 mL) y se lavó con 3x50 mL de agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron posteriormente a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, 2/1, v/v) y se obtuvo el compuesto **507** (Ra=2F, Rb=H, Rc=C2) con un rendimiento de un 67% como un material sólido blanco.

45 **Ácido 3-[2-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridino-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 disolvió en HCl 4 N en dioxano (10 mL). La mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener **38** como un sólido blanco (Ra=2F, Rb=H, Rc=C2, 0.42 g, 97%). Compuesto **38**: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 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 (d a, $J=15.9, 6.0$ Hz, 1 H), 4.72 (a, $J=15.9$ 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 (s a, 1 H); LC-MS (Método A): t_R 1.3, $[\text{M}+\text{H}]$ 473.

55 **4-Bromo-N-(4-cloropiridin-3-il)benzamida (510)**. Una mezcla de 4-amino-3-cloropiridina (**509**, 5.9 g, 46.2 mmol), cloruro de 4-bromobenzoílo (**15**, 11.15 g, 50.8 mmol) y carbonato de potasio (22.4 g, 161.7 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se redisolvió en DCM y la solución se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 99/1, v/v, Rf 0.2) para obtener **510** (10.4 g, 72%) puro como un aceite. Cuando se utiliza un compuesto **15** sustituido, se introduce Rb en el compuesto **510**.

2-(4-Bromofenil)tiазolo-[4,5-c]piridina (511). El compuesto **510** (10.4 g, 33.4 mmol) se suspendió en tolueno (400 mL), se añadió el reactivo de Lawesson (9.4 g, 23.4 mmol, 0.7 eq), la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h y tras este tiempo el análisis por TLC (DCM/MeOH, 97/3, v/v, Rf 0.7) reveló que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío, al aceite se añadió NaHCO₃ (solución al 5%, 200 mL) y la suspensión se extrajo con DCM (3x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se concentraron y el aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, desde 99/1 hasta 97/3, v/v) para obtener **511** (8.7 g, 89%) puro como un aceite.

2-(4-Benciloxifenil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[4,5-c]piridina (518). Los compuestos **518** se obtuvieron comenzando con **511** de una manera similar a la descrita para la síntesis de los compuestos **27** en los esquemas 4 y 7. Las colas R_c apropiadas se pudieron conectar a **518** de manera similar a la descrita para los compuestos **27**.

Ácido 4-{2-[4-(3,5-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4H-tiazolo-[4,5-c]piridin-5-il}butírico (446, Ra=3,5-F, Rb=H, Rc=C3). El compuesto **519** (Ra=3,5-F, Rb=H, Rc=C3, 0.79 g, 1.58 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (25 mL) y se agitó durante 18 h a 50 °C y durante 70 h a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el aceite resultante se agitó en éter dietílico para obtener **446** como un sólido blanco (0.72 g, 94%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 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 (señal amplia, 3 H), 3.40 - 3.51 (m, 1 H), 3.75 - 3.90 (m, 1 H), 4.36 (dd, J=15.2, 6.8 Hz, 1 H), 4.59 (d, J=15.2 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 7.05 (tt, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.09 - 7.18 (m, 4 H), 7.84 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 11.17 (s a, 1 H); t_R 1.33, [M+H] 502.

Ácido 2-{2-[4-(3,5-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-H-oxazolo[4,5-c]piridino-5-il}acético (463). Se sintetizó 2-[4-(3,5-difluorobenciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-c]piridina (**27**, Ra=3,5-diF, Rb= H) siguiendo la ruta C tal como se ha descrito anteriormente. El compuesto **27** (Ra=3,5diF, Rb= H, 0.4 g, 1.17 mmol) se disolvió en acetonitrilo (20 mL). A la solución se añadió 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 calentó a reflujo durante 6 h y tras este tiempo el análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío, se añadió agua y la suspensión se extrajo con DCM (3x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se concentraron y el aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo 3/1, v/v). El aceite resultante se suspendió en HCl 4 N en dioxano (20 mL). La mezcla se agitó a 45 °C durante 5 h y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener un sólido blanco. El material sólido se lavó 3 veces con éter dietílico para obtener **463** (0.39 g, 91%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 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 (s a, 1 H); t_R 1.51; [M+H] 401.

Ácido 2-{2-[4-(3,5-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-H-oxazolo[4,5-c]piridino-5-il}propiónico (464). El compuesto **27** (Ra=3,5diF, Rb= H, 0.4 g, 1.17 mmol) se disolvió en acetonitrilo (20 mL). A la solución se añadió DIPEA (0.51 mL, 2.9 mmol, 2.5 eq) y el éster *t*-butílico de 2-bromopropiónico (0.27 g, 1.29 mmol, 1.1 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h y tras este tiempo el análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío, se añadió agua y la suspensión se extrajo con DCM (3x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se concentraron y el aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/éter de petróleo, 3/2, v/v, Rf 0.3). El aceite resultante se suspendió en HCl 4 N en dioxano (20 mL). La mezcla se agitó a 45 °C durante 5 h y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener un sólido blanco. El material sólido se lavó 3 veces con éter dietílico para obtener **464** (0.41 g, 89%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm, 1.66 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 3.17 (s a, 2 H), 3.74 (s a, 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); t_R 1.53, [M+H] 415.

Ácido 3-{2-[4-(3,5-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridin-5-il}ciclopentanocarboxílico (465, mezcla *cis-trans* 1:1). El compuesto **27** (Ra=3,5diF, Rb= H, 0.1 g, 0.29 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (5 mL). A la solución se añadió ácido 3-oxociclopentanocarboxílico (0.05 g, 0.41 mmol, 1.4 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (0.11 g, 0.53 mmol, 1.8 eq) y AcOH (0.03 mL, 0.58 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó durante 16 h y tras este tiempo el análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. A la mezcla se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9/1, v/v) para obtener el compuesto **465** como una mezcla *cis/trans* en una proporción de 1/1.

t_R 1.27, [M+H] 455.

Ácido 4-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)-2-metilfenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo-[4,5-c]piridin-5-il}pentanoico (393). El compuesto **22** (Rb=2Me, Rc=H) se preparó agitando **29** (Rb=2Me) en una mezcla de TFA y DCM durante 16 h. Los disolventes se evaporaron para obtener **22** crudo (Rb=2Me, Rc=H) como un aceite el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. Se utilizó una columna SCX-2 para generar la base libre del compuesto **22** (Rb=2Me, Rc=H, 1 g, 4.3 mmol), la cual se disolvió en MeOH. A esta solución se añadió 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 carbón. La mezcla de reacción se agitó a una presión de 4 atm de hidrógeno. Después de 16 h, ELSD mostró que la reacción aún no había finalizado. Se añadió otra porción de levulinato de etilo (2.46 mL, 17.4 mmol, 4 eq) e hidróxido de paladio sobre carbón y se prolongó la hidrogenación a 4 atm durante 72 h. La mezcla se desgasificó, se filtró sobre Hyflo y el residuo se lavó

con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener **522** (Rb=2Me, Rc=xCH₂(CH₃)CH₂CH₂C(=O)OEt) con un rendimiento de un 41%. La bencilación posterior de **522** con bromuro de 2,3-difluorobenzoilo se realizó de manera similar a la descrita para los compuestos de los esquemas 1-5 y se obtuvo el compuesto **523**. Finalmente, el último se disolvió en una solución de hidróxido de sodio en etanol (18 mL, 0.3 M) y la solución se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se agitó en éter dietílico para obtener **393** como un sólido blanco (Ra=2,3-diF, Rb=2Me, Rc=CH₂(CH₃)CH-₂CH₂C(=O)OH). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 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 (banda a., 1 H), 11.47 - 13.29 (banda a., 1 H). t_R 1.37, [M+H] 457.

Ácido 4-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)-2-metilfenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridin-5-il}-2-metilbutírico (394). El compuesto **22** (Rb=2Me, 1 g, 3.8 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y a la solución se añadió DIPEA (1.93 mL, 11.25 mmol), yoduro de sodio (0.56 g, 3.75 mmol) y el éster metílico del ácido 4-cloro-2-metilbutírico (0.85 g, 5.6 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h y tras este tiempo de nuevo se añadió DIPEA (1.93 mL, 11.25 mmol), se añadieron yoduro de sodio (0.56 g, 3.75 mmol) y el éster metílico del ácido 4-cloro-2-metilbutírico (0.85 g, 5.6 mmol) y se siguió agitando durante 30 h a 60 °C. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, desde 95/5 hasta 9/1, v/v) para obtener **525** (Rb=2Me; Rd=Me) como un aceite. El compuesto **525** (Rb=2Me; Rd=Me) se benciló en condiciones de Mitsunobu de manera similar a la descrita anteriormente para la síntesis de **23**. Los compuestos **526** (0.5 mmol) resultantes se disolvieron en etanol (20 mL), se añadió una solución de NaOH 2 N (4 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C. La solución se neutralizó con HCl 1 M, se extrajo con DCM (3x20 mL) y las fases orgánicas se secaron con MgSO₄. La evaporación de disolvente dio como resultado el aislamiento del compuesto **394** puro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.09 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 1.51 - 1.61 (m, 1 H), 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 2.36 - 2.46 (m, 1 H), 2.56 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.72 - 2.78 (m, 2 H), 2.79 - 2.85 (m, 2 H), 3.39 - 3.47 (m, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 6.95 - 7.04 (m, 2 H), 7.20 - 7.29 (m, 1 H), 7.35 - 7.47 (m, 2 H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.85 - 13.06 (banda a., 1 H). LC-MS: t_R 1.38, [M+H] 457.

Ácido 4-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)-2-metilfenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4-c]piridin-5-il}-3-metilbutírico (437).

Síntesis del éster metílico del ácido 4-cloro-3-metilbutírico.

Se disolvió 4-metildihidrofuran-2-ona (4 g, 39.95 mmol) en MeOH (10 mL) y la solución se enfrió hasta -10 °C. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (3.6 mL, 49.9 mmol). La mezcla se agitó a -10 °C durante 2 h y posteriormente durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para obtener el éster metílico del ácido 4-cloro-3-metilbutírico (4 eq, 87%) crudo el cual se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

El compuesto **22** (Rb=2Me, Rd=Me) se alquiló selectivamente en la posición del nitrógeno con el éster metílico del ácido 4-cloro-3-metilbutírico para obtener **528**. Con la bencilación posterior de **528** en las condiciones de Mitsunobu descritas previamente se obtuvo **529**. El compuesto **529** se desmetiló de manera similar a la descrita anteriormente para la síntesis del compuesto **394** para obtener el compuesto **437** (Ra=2,3-diF, Rb=2Me, Rd=H) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.12 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.26 (dd, J=16.3, 7.3 Hz, 1 H), 2.44 - 2.57 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.99 - 3.96 (m, 6 H), 4.10 - 4.65 (b. a., 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 a., 1 H), 11.46 - 13.30 (banda a., 1 H). LC-MS: t_R 1.44, [M+H] 457.

Ácido 3-{2-[4-(2-fenilciclopropil)-3-fluorofenil]-6,7-dihidro-4H-oxazolo-[4,5-c]-piridin-5-il}ciclobutanocarboxílico (459 trans).

2-Fenilciclopropiltrifluoroborano. Se enfrió 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-fenilciclopropil)-[1,3,2]dioxaborolano (3.1 g, 12.7 mmol) en MeOH (48 mL) y agua (12 mL) hasta 0 °C. Se añadió bifluoruro de potasio (6.96 g, 88.9 mmol, 7 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se coevaporó con acetonitrilo (3x40 mL). El residuo se lavó con acetonitrilo caliente (3x40 mL) y los lavados con acetonitrilo combinados se concentraron para obtener 2-fenilciclopropiltrifluoroborano (2 g, 71%). Este derivado de trifluoroborano (1.8 g, 8.2 mmol, 1.3 mmol) se disolvió en tolueno/agua desgasificados (137.5 mL, 10/1, v/v) y se añadió fosfato de potasio tribásico (5.2 g, 24.7 mmol, 3.9 eq). La mezcla se agitó durante 15 minutos y a esta solución se añadió 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-diisopropoxi-1,1-bifenilo (296 mg, 0.6 mmol, 0.1 eq, RuPhos). La mezcla se agitó a 115 °C durante 3 h y tras este tiempo el análisis por TLC (Et₂O/PA, 3/7, v/v) reveló que la reacción había finalizado. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (300 mL) y la solución se lavó con agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un aceite el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Et₂O/PA, 3/7, v/v) para obtener **530** (2.54 g, 92%) puro como un sólido blanco. Se eliminó el BOC en condiciones ácidas para obtener **531**, el cual se transformó en **532** en condiciones de introducción de la cola-Rc tal como se ha descrito anteriormente. El compuesto **532** (puro *trans*, 0.45 g, 0.94 mmol) se disolvió en 20 mL de HCl 4 M en dioxano. La solución se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se agitó en éter dietílico. El sólido resultante se filtró para obtener el compuesto **459** (*trans*, 0.36 g, 83%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 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 (s a, 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 a., 1 H), 11.93 - 13.53 (banda a., 1 H). LC-MS: t_R 1.36, $[M+H]$ 433.

5 **Ácido 4-(2-{4-[2-(3,5-difluorofenil)vinil]fenil}-6,7-dihidro-4H-oxazolo-[4,5-c]piridin-5-il)butírico (451).** Se desgasificó una solución del compuesto **28** ($R_b=H$, 4.3 g, 11.1 mmol), el éster pinacólico del ácido *trans*-2-(3,5-difluorofenil)vinilborónico (4.09 mL, 16.7 mmol, 1.5 eq) en tolueno (100 mL). A esta solución se añadió el aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropil-1,1-bifenil)[2-(2-aminoetil)pentil]paladio(II) y el éter *t*-butil metílico (183.8 mg, 0.22 mmol, 0.02 eq) y se añadió fosfato de potasio tribásico (7.08 g, 33.3 mmol, 3.0 eq). La mezcla se agitó durante 24 h a 115 °C y tras este tiempo el análisis por LC-MS reveló que la reacción había finalizado. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (300 mL) y la solución se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5%. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un aceite el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 99.5/0.5, v/v) para obtener **533** (3.4 g, 69%) puro como un sólido blanco. Se eliminó el BOC en **533** en condiciones ácidas para obtener **534**, el cual se transformó en **535** en condiciones de introducción de la cola-Rc tal como se ha descrito anteriormente. El compuesto **535** (0.45 g, 0.94 mmol) se disolvió en 20 mL de HCl 4 M en dioxano. La solución se agitó durante 16 h 10 15 55 °C. La mezcla se concentró al vacío y se agitó en éter dietílico. El sólido resultante se filtró para obtener el compuesto **451** (0.426 g, 95%).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 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 (s a, 1 H). LC-MS: t_R 1.39, $[M+H]$ 425.

25 **Ácido 4-(2-{4-[2-(3,5-difluorofenil)etil]fenil}-6,7-dihidro-4H-oxazolo-[4,5-c]piridin-5-il)butírico (452).** El compuesto **533** (1.5 g, 3.4 mmol) se disolvió en MeOH (250 mL). A la suspensión se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (20%, 0.2 g, 1.42 mmol, 0.42 eq). La mezcla se colocó bajo una capa de hidrógeno a la temperatura ambiente y 1 atmósfera. Después de 24 h, el análisis por LC-MS reveló que la reacción había finalizado (análisis por TLC: DCM/MeOH, 99/1, v/v). La mezcla se filtró sobre Hyflo y el filtrado se concentró al vacío para obtener **536** (1.43 g, 95%) como un aceite. El compuesto **536** se convirtió en el correspondiente derivado con cola **538** tal como se ha descrito anteriormente. Los ésteres de *t*-Bu o metilo se desprotegeron de manera similar a la descrita anteriormente. Compuesto **452**: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.99 - 2.13 (m, 2 H) 2.39 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H) 2.96 (s, 4 H) 3.18 (banda ancha, 2 H) 3.25 - 3.33 (m, 2 H) 3.51 - 3.95 (banda ancha, 2 H) 4.34 (s a, 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 ancha, 1 H) 11.86 - 12.71 (banda ancha, 1 H). LC-MS: t_R 1.36, $[M+H]$ 427. 30

Preparación de los enantiómeros puros de los compuestos quirales 1 y 2.

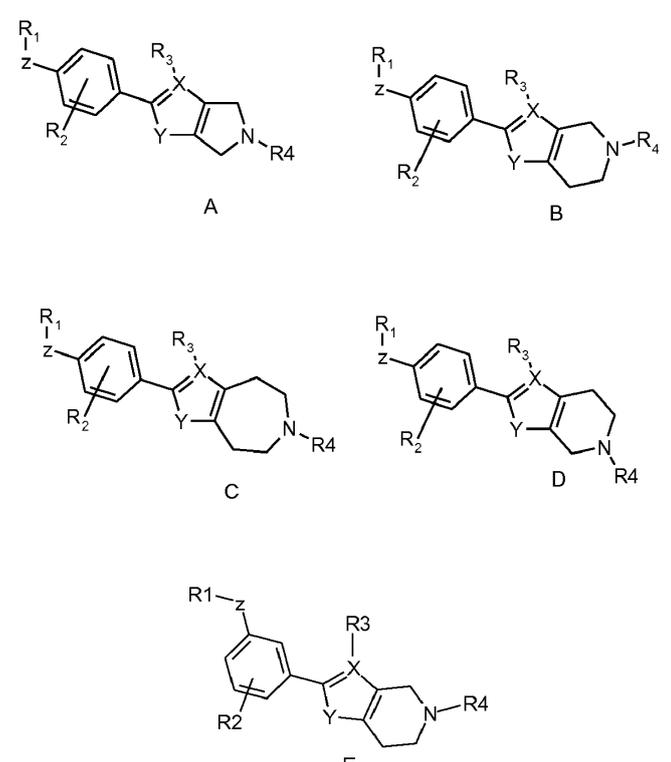
35 Con los compuestos que tienen, por ejemplo, una sustitución de tipo metilo en la cola-Rc se obtienen mezclas de enantiómeros como el compuesto de prueba. La separación de esta mezcla en los enantiómeros puros se puede realizar mediante técnicas de HPLC quiral a partir del momento en el que la cola quiral se introduce en el núcleo, es decir, por ejemplo, de los compuestos **1, 2, 7, 8, 9, 21, 22, 23**. Para los expertos en la técnica, resulta obvio que pequeños cambios en el núcleo pueden conllevar un comportamiento diferente en el proceso de separación quiral. Por lo tanto, se ha cribado cada compuesto utilizando un amplio conjunto de condiciones tales como el material de la columna quiral y los eluyentes. De esta manera, para cada compuesto se determinó en qué etapa y con qué condiciones de separación quiral la separación tendría más éxito. Los productos finales separados se nombraron Rel1 y Rel2 ya que la configuración absoluta aún no se había determinado. Este proceso se ilustra mediante los siguientes ejemplos típicos. 40

45 **Enantiómeros (+) y (-) del éster *t*-butílico del ácido 3-[2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-c]piridino]-2-metilpropiónico 22b ($R_b=H$).** El compuesto **22b** se obtuvo como una mezcla enantiomérica tal como se describe en el esquema 5. La mezcla enantiomérica se separó mediante HPLC quiral utilizando el siguiente sistema de HPLC quiral. Fase estacionaria: Chiralcel OD-H (5 micras); fase móvil: *n*-heptano/2-propanol (90/10, v/v) +0.1% de TFA; tasa de flujo 1 mL/min; detección mediante UV a 280 nm. 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 a., 1 H) 6.84 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 7.82 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H). Compuesto **22b-rel2**: $[\alpha]^{25} = -35.9$; ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.42 (s, 9 H) 2.53 (dd, $J=12.4, 6.2$ Hz, 1 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 2.72 - 2.79 (m, 2 H) 2.80 - 2.96 (m, 3 H) 3.49 (d, $J=14.1$ Hz, 1 H) 3.59 (d, $J=14.1$ Hz, 1 H) 6.83 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 7.45 - 7.75 (banda a., 1 H) 7.79 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H). 50

55 **Enantiómeros (+) y (-) del éster *t*-butílico del ácido 3-[2-(4-hidroxi-3-F-fenil)-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-c]piridino]-2-metilpropiónico 22b ($R_b=3F$).** El compuesto **22b** ($R_b=H$) se obtuvo como una mezcla enantiomérica tal como se describe en el esquema 5. La mezcla enantiomérica se separó mediante HPLC quiral utilizando el siguiente sistema de HPLC quiral. Fase estacionaria: Chiralcel OD-H (5 micras); fase móvil: *n*-heptano/2-propanol (90/10, v/v) +0.1% de TFA; tasa de flujo 1 mL/min; detección mediante UV a 280 nm. Compuesto **22b-rel1**: $[\alpha]^{25} = -36.4$ (MeOH). Compuesto **22b-rel2**: $[\alpha]^{25} = +34.8$; ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1.15 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 60

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 a., 1 H) 7.02 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.73 (m, 2 H).

Rel 1 y rel 2 del ácido 3-{2-[4-(2,3-diF-benciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il]butírico, compuesto 175. Se separó el derivado protegido con *t*-butilo de **175** en sus enantiómeros puros mediante HPLC quiral. Fase estacionaria: Chiralpak IC (5 μ); n.º del código de la columna: WJH022830; dimensiones: 250x4.6 mm; fase móvil: *n*-heptano/DCM/etanol (50/50/1) + 0.1% de DEA; tasa de flujo: 1 mL/min; inyección: 5 μ L; detección: UV(290 nm). La desprotección de los enantiómeros puros obtenidos de esta manera dio como resultado el aislamiento de los compuestos de prueba **426** y **425**. Compuesto **426**, rel1: $[\alpha]^{25} = -22$ (MeOH), t_R 1.3, [M+H] 429. Compuesto **425** rel2: $[\alpha]^{25} = +19.9$ (MeOH); t_R 1.3, [M+H] 429.

10 **Tabla 1**


N.º	R1	Z	R2	X	Y	R3	Estructura	R4	t_R (min) LC-MS
31	4-Cl-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	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.39
34	2,6-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.4
35	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.37
36**	2-F-3-piridilo	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	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	S		D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.3

39	fenilo	N	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.31
40	2,6-diCl-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	2-F-fenilo	CH ₂ O	2Cl	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.43
49	fenilo	CH ₂ S O ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.16
50**	fenilo	CH ₂ O	3-pyr	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.27
51	2-F-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	2-F-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	2-F-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	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.37
59	2-F-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	4-Cl-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	2-F-fenilo	NH	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.33
64	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	C	N	H	A	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.32
65	2-F-fenilo	enlace	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.33

66	2-F-fenilo	O	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.34
67	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.36
68	2-F-fenilo	CH ₂ N	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.29
69	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	CH ₃	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.38
70	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	C	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.35
71	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	A	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.32
72	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.36
73	2-F-fenilo	CH ₂ O	2F	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.35
74	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#
75	fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.46
76	fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.46
77	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.56
78	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	1.76
79	2-F-fenilo	ciclopropilo	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.46
80	2-F-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	2-F-fenilo	C≡C	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.65
84	3-F-5-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.8
85	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.77
86	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.65
87	2-F-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	2-F-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	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.75
92	2,3-diF-fenilo	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.77

93	3,4-diF-fenilo	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.8
94	4-CF ₃ -fenilo	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.98
95	2-CH ₃ -fenilo	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2.09*
96	4-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.97*
97	4-CH ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.93*
98	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2.1*
99	4-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2.08*
100	4-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.98*
101	3-CH ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.86*
102	3-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.87*
103	3-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2*
104	3-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2.04*
105	2,6-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.82*
106	2,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.83*
107	2-F-6-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.84*
108	2,3,6-triF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.82*
109	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.84*
110	2,4-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.84*
111	3-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.86*
112	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.85*
113	2-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.88*
114	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.68
115	2-F-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	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.59
118	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.52
119	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.74

120	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.8
121	4-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.86*
122	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.89*
123	4-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.93*
124	4-F-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.83*
125	3-CH ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.82*
126	3-F-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.82*
127	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.88*
128	3-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.91*
129	2-F-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.82*
130	3-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.9*
131	2-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.85*
132	2,6-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.8*
133	2,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.84*
134	2-F-6-Cl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.89*
135	2,3,6-triF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.84*
136	2,6-diCl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.87*
137	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.84*
138	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.86*
139	2,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.86*
140	2,5-diCl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.91*
141	3-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.86*
142	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.84*
143	2-Cl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.9*
144	2-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.89*
145	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.95*
146	fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.48

147	fenilo	CH ₂ O	H	N	O		D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.28
148	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	C	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.68
149	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.63
150	2-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.48
151	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.56
152	4-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.55
153	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.48
154	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.32
155	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.63
156	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.82
157	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.72
158	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.44
159	fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.87*
160	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2.03*
161	4-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2.03*
162	4-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.89*
163	3-CH ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.85*
164	3-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.89*
165	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.94*
166	3-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.97*
167	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.92*
168	3-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2*
169	3-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.95*
170	2-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.91*
171	4-CH 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	2-F-6-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.92*

174	2,6-diCl-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	3-CH 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	2-CF 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**	4-piridinilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.51*
185	2-F-4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.95*
186	2-F-4-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.95*
187	4-CN-fenilo	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-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	2-Cl-4-F-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	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-C[(CH ₂) ₂]-CH ₂ -COOH	1.87
195	4-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.47
196	4-F-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	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.37
199	2,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.36

200	4-Me-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.39
201	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.35
202	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.35
203	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.41
204	2-F-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.28
205	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.32
206	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.05*
207	4-F-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.97*
208	3-CH ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.25*
209	3-F-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.1*
210	3-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.06*
211	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.03*
212	2-F-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.96*
213	3-Cl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2*
214	4-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.02*
215	2,6-diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.94*
216	2,3,6-triF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.98*
217	2,6-diCl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.03*
218	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.03*
219	2,5-diCl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.06*
220	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2*
221	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.98*
222	3-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.03*
223	2-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.03*
224	4-CH ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.96*

225	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.99*
226	2,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.98*
227	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.42
228	2-F-4-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.86*
229	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.07*
230	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.33
231	2-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.99*
232	2-Cl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.01*
233	4-F-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.38
234	2,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.38
235	3-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.39
236	4-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.44
237	2-F-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.26
238	3-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.06*
239	2-F-6-Cl-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.99*
240	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.26
241	3-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.42
242	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CF ₂ -COOH	2.16
243	4-CH ₃ -fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.37
244	4-F-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.33
245	2,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.33
246	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.3
247	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.3
248	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.32

249	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.38
250	4-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.38
251	3-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.4
252	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.45
253	3-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.48
254	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.38
255	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.36
256	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.39
257	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.42
258	2-F-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.35
259	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	3.02
260	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2.98
261	2-F-fp-enilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.94
262	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.66
263	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.33
264	4-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.46
265	3,5-diCl-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.49
266	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.42
267	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.5
268	2-F-fenilo	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.36
269	2,6-diCH ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.36
270	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -C[(CH ₂) ₂]-	1.56
271	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1.56
272	2,6-diCH ₃ -fenilo	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.46
273	3,4-diF-p-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.42

274	4-CF ₃ -p-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.51
275	2-F-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.37
276	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.42
277	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.31
278	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.33
279	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.36
280	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.37
281	4-F-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.03*
282	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.11*
283	2-F-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.99*
284	4-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.1*
285	4-C1-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.07*
286	3-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.14*
287	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.03*
288	2,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.02*
289	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.16*
290	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.03*
291	2-Cl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.05*
292	2-F-4-Cl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.06*
293	3-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.09*
294	2,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.02*
295	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.56
296	4-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.54
297	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.47
298	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.44

299	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2.01*
300	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.1
301	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.38
302	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.29
303	2-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.3
304	4-fluoroindan-2-	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	4-CF ₃ -O-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.41
307	4-CF 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-fluoroindan-1-	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.4
310	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.48
311	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.45
312	4-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.28
313	4-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.3
314	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.41
315	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.42
316	3-F-4-Cl-fenilo	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	2-Cl-4-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.5
319	2-F-3-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.49
320	3-F-5-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.54
321	2,6-diF-4-Cl-	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.52
322	2,3-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.59
323	2-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.48
324	2,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.6

325	3,5-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.63
326	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.34
327	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH(<i>cis</i>)	1.34
328	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH	1.45
329	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-ciclobutil-COOH(<i>cis</i>)	1.46
330	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.16
331	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.11
332	3,5-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.11
333	3-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.57
334	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.65
335	2,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.61
336	2-F-6-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.62
337	2,4-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.59
338	4-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.55
339	2-F-3-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.7
340	2,4,6-triF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.6
341	2,6-diF-4-Cl-	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
342	2,3-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
343	2-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
344	2-F-4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
345	2-Cl-4-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
346	3-F-4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
347	2,6-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.71
348	3-Cl-5-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.76
349	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#)
350	4-CF 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)-	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)-	#
354	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.46
355	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#)
356	2,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
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)-	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)-	1.73
361	4-CF ₃ -fenilo	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	2-F-3-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.4
364	2-F-4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.44
365	2-Cl-4-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.44
366	3-Cl-5-F-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.44
367	3-F-4-Cl-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1.45
368	2,6-di-F-4-Cl-	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	2-Cl-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)-	1.67
372	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.78
373	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.61
374	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.61
375	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.68
376	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.61
377	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.72
378	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	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)-	1.5
383	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.52
384	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.62
385	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CHCH ₃ -	1.48
386	3,4-diCl-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.66
387	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.57
388	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.62
389	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.57
390	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.56
391	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	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	4-CF 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 -	#
404	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	1.42
405	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	1.45

406	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2,3-diF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.37
407	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2,3-diF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.35
408	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2,3-diF	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.53
409	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2,3-diF	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.48
410	4-Cl-fenilo	CH ₂ O	2,3-diF	N	O		B	<i>trans</i> -ciclobutil-COOH	1.41
411	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2,3-diF	N	O		B	<i>cis</i> -ciclobutil-COOH	1.41
412	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2,3-diF	N	O		B	<i>trans</i> -ciclobutil-COOH	1.36
413	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2,3-diF	N	O		B	<i>cis</i> -ciclobutil-COOH	1.35
414	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	<i>cis</i> -ciclobutil-COOH	#
415	3,4-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	<i>trans</i> -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)-	#
418	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3F	N	O		B	<i>cis</i> -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)-	1.66
421	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.63
422	4-CF 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	<i>trans</i> -ciclobutil-COOH	#
425	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH <i>quiral2</i>	1.11
426	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH <i>quiral1</i>	1.2
427	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	<i>trans</i> -ciclobutil-COOH	1.37
428	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	<i>cis</i> -ciclobutil-	1.39
429	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	<i>trans</i> -ciclobutil-COOH	1.35
430	2,3-diF-fenilo	CH ₂ O	3Me	N	O		B	<i>cis</i> -ciclobutil-	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	<i>trans</i> -ciclobutil-	1.35
433	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	<i>cis</i> -ciclobutil-	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)-	1.49
436	4-CF ₃ -fenilo	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	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)-	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)-	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)-	1.52
450	3,5-diF-fenilo	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.48
451	3,5-diF-fenilo	C=C	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.39
452	3,5-diF-fenilo	(CH ₂) ₂	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1.36
453	3,5-diF-fenilo	C=C	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.59
454	3,5-diF-fenilo	(CH ₂) ₂	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.53
455	fenilo	ciclopropilo	3F	N	O		B	<i>trans</i> -ciclobutil-COOH	1.36
456	fenilo	ciclopropilo	3F	N	O		B	<i>cis</i> -ciclobutil-COOH	1.39
457	fenilo	ciclopropilo	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.55
458	fenilo	ciclopropilo	3F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1.55

459	fenilo	ciclopropilo	3F	N	O	B	<i>trans</i> -ciclobutil-COOH	1.36
460	fenilo	ciclopropilo	3F	N	O	B	<i>cis</i> -ciclobutil-COOH	1.39
461	fenilo	ciclopropilo	3F	N	O	B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1.55
462	fenilo	ciclopropilo	3F	N	O	B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	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 el método B de LC-MS

= RMN de acuerdo con la estructura propuesta

** = ejemplos comparativos

§6. EVALUACIONES Y DATOS FARMACOLÓGICOS

Actividad funcional *in vitro* (agonismo) sobre los receptores S1P5 humanos

5 El ensayo CHO-S1P5-humano-Aeucorina se compró de Euroscreen- Bruselas (Euroscreen, Dossier técnico, Receptor S1P5 de lisofosfolípidos humano (Edg8), clon de ADN y línea celular recombinante CHO AequoScreen™, n.º de catálogo: ES-593-A, septiembre de 2006). Las células S1P5-humano-aeucorina expresan apo-aeucorina dirigida a la mitocondria. A las células se les puede añadir coelenterazina, con el objetivo de reconstituir la aeucorina activa. Después de la unión de los agonistas al receptor S1P5 humano, la concentración de calcio intracelular aumenta y la unión del calcio al complejo de apo-aeucorina/coelenterazina conlleva una reacción de oxidación de la coelenterazina, que da como resultado la producción de apo-aeucorina, coelenteramida, CO₂ y luz ($\lambda_{\text{máx}}$ 469 nm).
10 Esta reacción luminiscente depende de la concentración de agonista. La luminiscencia se mide utilizando el MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos agonistas de los compuestos se expresan como pCE₅₀. Los compuestos se evaluaron en un intervalo de 10 puntos de concentración semilog, y se realizaron 3 experimentos independientes en medidas de un único punto.

Actividad funcional *in vitro* (agonismo) sobre los receptores S1P3 humanos

15 Se estableció el ensayo CHO-S1P3-humano-Aeucorina (CHO/G α 16/AEQ/h-S1P₃) en Solvay Pharmaceuticals. El ADN plasmídico que codifica el receptor S1P3 (número de acceso en GenBank NM_005226 se adquirió del Centro de Recursos de ADNc UMR (Rolla MO). Se transfeció la línea celular CHO K1 con constructo pcDNA3.1/hS1P3 que porta la apo-aeucorina dirigida a la mitocondria y la proteína G α 16. Las células S1P3-humano-aeucorina expresan apo-aeucorina dirigida a la mitocondria. A las células se les puede añadir coelenterazina, con el objetivo de reconstituir la aeucorina activa. Después de la unión de los agonistas al receptor S1P3 humano, la concentración de calcio intracelular aumenta y la unión del calcio al complejo de apo-aeucorina/coelenterazina conlleva una reacción de oxidación de la coelenterazina, que da como resultado la producción de apo-aeucorina, coelenteramida, CO₂ y luz ($\lambda_{\text{máx}}$ 469 nm). Esta reacción luminiscente depende de la concentración de agonista. La luminiscencia se mide utilizando el MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos agonistas de los compuestos se expresan como pCE₅₀. Los compuestos se evaluaron en un intervalo de 10 puntos de concentración semilog, y se realizaron 3 experimentos independientes en medidas de un único punto.
25

Actividad funcional *in vitro* (agonismo) sobre los receptores S1P1 humanos (método A)

30 El ensayo CHO-K1-S1P1-humano-Aeucorina se compró de EuroscreenFast Bruselas (Euroscreen, Dossier técnico, Receptor S1P1 humano (Edg1), clon de ADN y línea celular recombinante CHO-K1 AequoScreen™, n.º de catálogo: FAST-0197L, febrero de 2010). Las células S1P1-humano-aeucorina expresan apo-aeucorina dirigida a la mitocondria. A las células se les puede añadir coelenterazina, con el objetivo de reconstituir la aeucorina activa. Después de la unión de los agonistas al receptor S1P1 humano, la concentración de calcio intracelular aumenta y la unión del calcio al complejo de apo-aeucorina/coelenterazina conlleva una reacción de oxidación de la coelenterazina, que da como resultado la producción de apo-aeucorina, coelenteramida, CO₂ y luz ($\lambda_{\text{máx}}$ 469 nm).
35 Esta reacción luminiscente depende de la concentración de agonista. La luminiscencia se mide utilizando el MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Los efectos agonistas de los compuestos se expresan como pCE₅₀. Los compuestos se evaluaron en un intervalo de 10 puntos de concentración semilog, y se realizaron 2 experimentos independientes en medidas de un único punto.

Actividad funcional *in vitro* (agonismo) sobre los receptores S1P1 humanos (método B)

El ensayo CHO-K1-S1P1 humano-cAMP se realizó en Euroscreenfast, Bruselas (Euroscreen, receptor de S1P1 humano acoplado con G_{i/o}, (Edg1), n.º de catálogo: FAST-0197C, diciembre de 2009).

5 Células CHO-K1 recombinantes que expresan S1P1 humano, cultivadas hasta la fase log media en medio de cultivo sin antibióticos, no adheridas, centrifugadas y resuspendidas. Para la evaluación de agonistas las células se mezclan con compuesto y forskolina y se incuban a la temperatura ambiente. Las células se lisan y se estima la concentración de cAMP, de acuerdo con las indicaciones del fabricante, con el kit HTFR de CIS-BIO International (n.º de cat. 62AM2PEB).

10 Los efectos agonistas de los compuestos se expresan como un porcentaje de la actividad del compuesto de referencia a su concentración de CE₁₀₀, se calcula la CE₅₀ y los resultados se presentan como pCE₅₀. Los compuestos se evaluaron en un intervalo de 10 puntos de concentración semilog y se duplicaron en 1 experimento.

Datos farmacológicos (agonismo del receptor) para compuestos seleccionados:

Compuesto	S1P5 pCE ₅₀	S1P1 ^A pCE ₅₀	S1P1 ^B pCE ₅₀	S1P3 pCE 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 (<i>trans</i>)	8.5	5.2		<5.0
278 (<i>cis</i>)	7.4	<5		<5
283	7.7	<4.5		<5
306 (<i>trans</i>)	8.1	<5		<5.0

Compuesto S1P5 pCE₅₀ S1P1^A pCE₅₀ S1P1^B pCE₅₀ S1P3 pCE₅₀

307 (cis) 7.3 <5 <5.0

S1P1^A: se determinó utilizando el método A

S1P1^B: se determinó utilizando el método B

Modelo terapéutico *in vivo*; laberinto en T

En seres humanos y roedores se producen deficiencias en la memoria relacionadas con la edad. La alternancia espontánea es la tendencia innata de los roedores a alternar elecciones libres en un laberinto en T a lo largo de una serie de recorridos sucesivos. Este procedimiento secuencial se basa en la memoria de trabajo y es sensible a diversas manipulaciones farmacológicas que afectan a los procesos de la memoria (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 95(1):91-101).

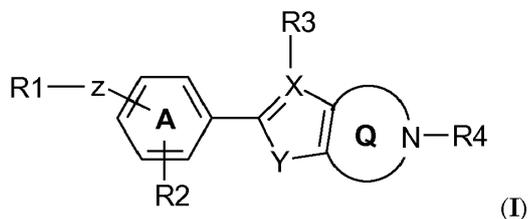
5
10
15
20

Para este estudio, se utilizaron ratones macho C57BL/6J de 2 meses o 12 meses de edad en la tarea de alternancia espontánea en el laberinto en T. En resumen, los ratones se sometieron a 1 sesión que contenía 15 ensayos, constituida por 1 ensayo de "elección forzada", seguido por 14 ensayos de "elección libre". Se consideró que el animal entraba en uno de los brazos del laberinto cuando las cuatro patas se colocan dentro de este brazo. Una sesión finaliza y se retira al animal del laberinto en cuanto se han realizado los 14 ensayos de elección libre o han transcurrido 15 min, lo que ocurra antes. Se determinó el porcentaje de alternancia a lo largo de los 14 ensayos de elección libre para cada ratón y se utilizó como un índice del desempeño de la memoria de trabajo. Se administró un compuesto de la invención p.o. durante 21 días antes del ensayo del laberinto en T y el día del laberinto en T a t = - 30 min. Se observó que los compuestos de la invención revierten hasta en un 100% el deterioro cognitivo relacionado con la edad en los ratones C57BL6J de 12 meses de edad en dosis comprendidas entre 0.01 - 15 mg/kg/día. Por lo tanto, los ratones de 12 meses de edad tratados fueron idénticos en su desempeño a los ratones de 2 meses de edad tratados con vehículo. (Remítase a la figura 1)

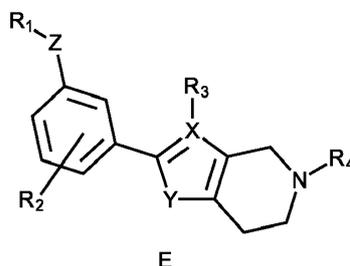
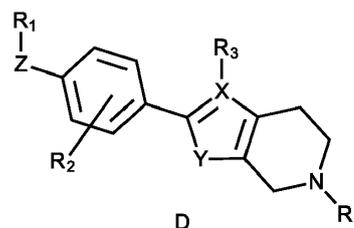
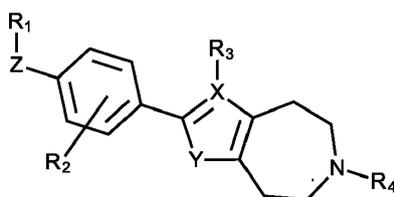
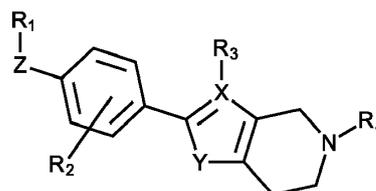
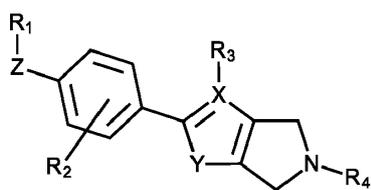
Conclusión: los compuestos de la presente invención tienen un efecto positivo sobre el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado heterocíclico fusionado de fórmula (I)



donde la fórmula (I) se selecciona entre las fórmulas A, B, C, D y E:



donde

R1 se selecciona entre

- 10 ciano,
- alquenilo (2-4C), alquinilo (2-4C), alquilo (1-4C), cada uno sustituido opcionalmente con CN o uno o más átomos fluro,
- cicloalquilo (3-6C), cicloalquenilo (4-6C) o un grupo bicíclico (8-10C), cada uno sustituido opcionalmente con halógeno o alquilo (1-4C) sustituido opcionalmente con uno o más átomos fluro,
- 15 fenilo, bifenilo, naftilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo (1-4C) sustituido opcionalmente con uno o más átomos fluro, alcoxi (1-4C) sustituido opcionalmente con uno o más átomos fluro, amino, dimetilamino y cicloalquilo (3-6C) sustituido opcionalmente con fenilo que puede que esté sustituido con alquilo (1-4C) o halógeno, y
- 20 fenilo sustituido con fenoxi, bencilo, benciloxi, feniletilo o heterociclo monocíclico, cada uno sustituido opcionalmente con alquilo (1-4C),

Z es un grupo conector -W-(C_n-alquilen)-T- donde

W está unido a R1 y se selecciona entre 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 número entero entre 0 y 10; y

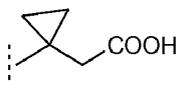
T está unido al resto fenileno y se selecciona entre un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C-, -C≡C- y *trans*-ciclopropileno;

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

X se selecciona entre C o N; si X es C, R3 se selecciona entre H y alquilo (C1-4), de lo contrario R3 no está presente;

Y se selecciona entre NH, O y S; y

10 R4 se selecciona entre -(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;

15 o un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este o uno o más *N*-óxidos de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde

R1 se selecciona entre

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

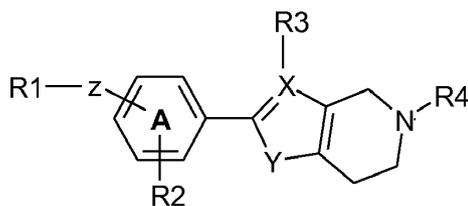
20 fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), trifluorometilo y trifluorometoxi;

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

n es un número entero entre 0 y 4; y

R2 es H o uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (1-4C) sustituido opcionalmente con uno o más átomos fluoro, o alcoxi (1-4C) sustituido opcionalmente con uno o más átomos fluoro.

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



(Ib).

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde Y es O.

30 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R4 se selecciona entre -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₃-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH, -CH₂-C(CH₃)₂-COOH, -CHCH₃-CH₂-COOH, -CH₂-CF₂-COOH y 1,3-ciclobutileno-COOH.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R1 es fenilo sustituido opcionalmente.

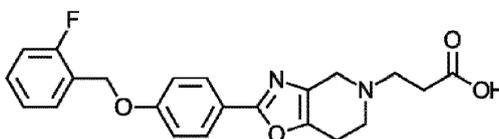
7. El compuesto de la reivindicación 6, donde los sustituyentes opcionales son uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), trifluorometilo y trifluorometoxi.

35 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde Z es -CH₂O-.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde X es N.

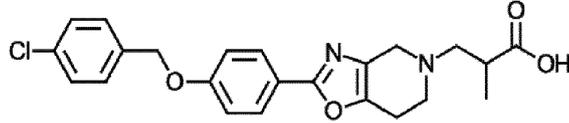
10. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre

- ácido 3-{2-[4-(2-fluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-il}propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-il}-2-metilpropiónico,
 ácido 3-{2-[4-benciloxifenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-il}butírico,
 ácido 4-{2-[4-(2-fluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-il}butírico,
 5 ácido 4-{2-[4-(2-fluorobenciloxi)-2-fluorofenil]-6,7-dihidro-4*H*-furo[3,2-*c*]piridino-5-il}butírico,
 ácido 3-{2-[4-(benciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}propiónico,
 ácido 4-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico,
 ácido 4-{2-[4-benciloxifenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico,
 ácido 4-{2-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)-2-fluorofenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico,
 10 ácido 4-{2-[4-(2-fluorobenciloxi)-2-metilfenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico,
 ácido 4-{2-[4-(3,4-diclorobenciloxi)-2-fluorofenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico,
 ácido 4-{2-[4-(2-fluorobenciloxi)-3-clorofenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico,
 ácido 4-{2-[4-(4-clorobenciloxi)-3-fluorofenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico,
 ácido 3-{2-[4-benciloxifenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}-2-metilpropiónico,
 15 ácido 3-{2-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}-2-metilpropiónico,
 ácido 3-{2-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}-2-metilpropiónico,
 ácido 3-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}butírico,
 ácido 3-{2-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)-2-fluorofenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}-2-metilpropiónico,
 20 ácido *cis* y *trans* 3-{2-[4-(4-trifluorometoxibenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}ciclobutanocarboxílico,
 ácido *cis* y *trans* 3-{2-[4-(3,4-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}ciclobutanocarboxílico,
 ácido 3-{2-[4-(2-fluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-tiazolo[5,4-*c*]piridino-5-il}propiónico,
 ácido 4-{2-[4-(3,5-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-tiazolo-[4,5-*c*]piridin-5-il}butírico,
 ácido 2-{2-[4-(3,5-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}acético,
 25 ácido 2-{2-[4-(3,5-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridino-5-il}propiónico,
 ácido 3-{2-[4-(3,5-difluorobenciloxi)fenil]-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridin-5-il}ciclopentanocarboxílico,
 ácido 4-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)-2-metilfenil]-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo-[4,5-*c*]piridin-5-il}pentanoico,
 ácido 4-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)-2-metilfenil]-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridin-5-il}-2-metilbutírico,
 ácido 4-{2-[4-(2,3-difluorobenciloxi)-2-metilfenil]-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridin-5-il}-3-metilbutírico,
 30 ácido 3-{2-[4-(2-fenilciclopropil)-3-fluorofenil]-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo-[4,5-*c*]piridin-5-il}ciclobutanocarboxílico,
 ácido 4-(2-[4-[2-(3,5-difluorofenil)vinil]fenil]-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo-[4,5-*c*]piridin-5-il)butírico,
 ácido 4-(2-[4-[2-(3,5-difluorofenil)etil]fenil]-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo-[4,5-*c*]piridin-5-il)butírico,
 o un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este o uno o más *N*-óxidos de este.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



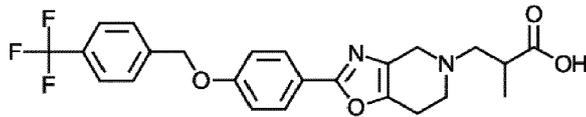
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



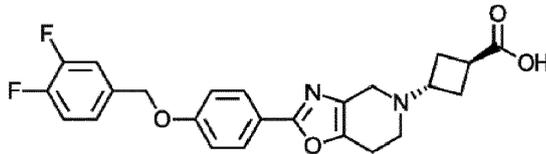
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

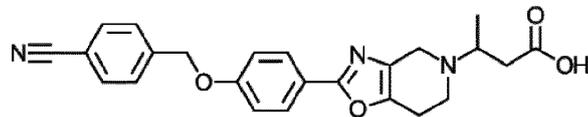
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



10

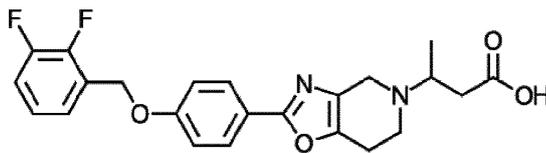
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



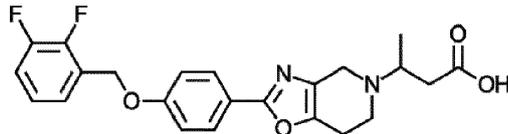
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



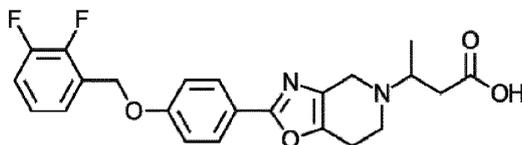
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es el enantiómero más (+) de fórmula



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es el enantiómero menos (-) de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en terapia.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en el tratamiento, alivio o prevención de un trastorno del SNC, tal como un trastorno neurodegenerativo.

5 21. El compuesto de la reivindicación 20, donde el trastorno del SNC se selecciona entre un trastorno cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia (vascular), enfermedad de Niemann-Pick, y deficiencias cognitivas en la esquizofrenia, comportamiento obsesivo-compulsivo, depresión mayor, autismo, esclerosis múltiple y dolor, y específicamente es un trastorno cognitivo, tal como el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

10 22. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.