

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 721**

51 Int. Cl.:

C07D 263/20	(2006.01)	C07D 417/10	(2006.01)
C07D 263/22	(2006.01)	A61K 31/4015	(2006.01)
C07D 263/24	(2006.01)	A61K 31/4166	(2006.01)
C07D 233/32	(2006.01)	A61K 31/421	(2006.01)
C07D 207/26	(2006.01)		
C07D 285/10	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 413/10	(2006.01)		
C07D 417/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05771445 .3**
- 96 Fecha de presentación: **01.07.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1765793**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **ANACETRAPIB y otros inhibidores de CETP**

30 Prioridad:

02.07.2004 US 585274 P
21.01.2005 US 646103 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

27.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

27.12.2012

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

ALI, AMJAD;
NAPOLITANO, JOANN, M.;
DENG, QIAOLIN;
LU, ZHIJIAN;
SINCLAIR, PETER, J.;
TAYLOR, GAYLE, E.;
THOMPSON, CHRISTOPHER, F.;
QURASHI, NAZIA;
SMITH, CAMERON, J.;
HUNT, JULIANNE, A.;
DOWST, ADRIAN, A.;
CHEN, YI-HENG y
LI, HONG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 721 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

Anacetrapib y otros inhibidores de CETP

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una clase de compuestos químicos que inhiben la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y por lo tanto pueden tener utilidad en el tratamiento y la prevención de la aterosclerosis.

Antecedentes de la invención

10 La aterosclerosis y sus consecuencias clínicas, enfermedad coronaria (CHD), apoplejía y enfermedad vascular periférica, representan una carga verdaderamente cuantiosa para los sistemas de salud del mundo industrializado. Solamente en los Estados Unidos de América, se han diagnosticado aproximadamente 13 millones de pacientes con CHD, y cada año se atribuyen a la CHD más de medio millón de muertes. Además, se espera que crezca esta mortalidad durante el próximo cuarto de siglo a medida que la epidemia de obesidad y diabetes continúe creciendo.

15 Se ha admitido durante largo tiempo que en los mamíferos, la variación en los perfiles de lipoproteínas circulantes correlaciona con el riesgo de aterosclerosis y CHD. El éxito clínico de los inhibidores de la HMG-CoA Reductasa, especialmente las estatinas, en la reducción de los sucesos coronarios se basa en la reducción del colesterol circulante ligado a Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C), cuyos niveles correlacionan directamente con el aumento de riesgo de aterosclerosis. De forma más reciente, los estudios epidemiológicos han demostrado una relación inversa entre los niveles de colesterol ligado a Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL-C) y la aterosclerosis, llegando a la conclusión de que los niveles séricos bajos de HDL-C se asocian con un aumento del riesgo de CHD.

20 El control metabólico de los niveles de lipoproteínas es un procedimiento complejo y dinámico que involucra numerosos factores. Un control metabólico importante en el hombre es la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), una glicoproteína plasmática que cataliza el movimiento de los ésteres de colesterol de las HDL a las lipoproteínas que contienen apoB, especialmente las VLDL (véase Hesler, C.B., et. al. (1987) Purification and characterization of human plasma cholesteryl ester transfer protein. J. Biol. Chem. 262(5), 2275-2282)). En condiciones fisiológicas, la reacción neta es un heterointercambio en el que la CETP transporta triglicéridos a las HDL desde las lipoproteínas apoB y transporta ésteres de colesterol desde las HDL a las lipoproteínas apoB.

25 En los seres humanos, la CETP desempeña el papel del transporte inverso de colesterol, el proceso por el que el colesterol se devuelve al hígado desde los tejidos periféricos. Curiosamente, numerosos animales no poseen CETP, incluyendo animales que tienen niveles elevados de HDL y que se conocen por ser resistentes a las enfermedades coronarias, tales como los roedores (véase Guyard-Dangremont, V., et. al., (1998) Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility, Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. 120(3), 517-525). Numerosos estudios epidemiológicos correlacionan los efectos de la variación natural de la actividad de CETP con el riesgo de que se desarrolle la enfermedad coronaria, incluyendo estudios de un pequeño número de mutaciones nulas humanas conocidas (véase Hirano, K.-I., Yamashita, S. and Matsuzawa, Y. (2000) Pros and cons of inhibiting cholesteryl ester transfer protein, Curr. Opin. Lipidol. 11(6), 589-596).

30 Estos estudios han demostrado claramente una correlación inversa entre la concentración plasmática de HDL-C y la actividad de CETP (véase Inazu, A., et. al. (2000) Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis, Curr. Opin. Lipidol. 11(4), 389-396), conduciendo a la hipótesis de que la inhibición farmacológica de la actividad de transferencia lipídica de la CETP puede ser beneficiosa en seres humanos debido al incremento de los niveles de HDL-C a la vez que disminuyen los de LDL.

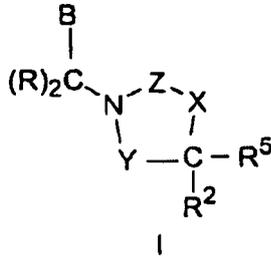
35 A pesar del considerable avance terapéutico que representan las estatinas tales como la simvastatina (ZOCOR®), las estatinas sólo consiguen una reducción del riesgo de aproximadamente un tercio en el tratamiento y la prevención de la aterosclerosis y los consiguientes sucesos de enfermedad aterosclerótica. En la actualidad, se dispone de pocas terapias farmacológicas que aumenten favorablemente los niveles circulantes de HDL-C. Determinadas estatinas y algunos fibratos ofrecen una ganancia moderada de HDL-C. La niacina, que proporciona la terapia más eficaz para el aumento de HDL-C que se ha documentado clínicamente, adolece de problemas de conformidad del paciente, debido en parte a los efectos secundarios tales como tales como el rubor. Un agente que aumente de forma segura y eficaz los niveles de colesterol HDL puede proporcionar la importante, pero aún no cubierta, necesidad médica de ofrecer un medio de terapia farmacológica que mejore considerablemente los perfiles lipídicos circulantes a través de un mecanismo que sea complementario a las terapias existentes.

40 Se están investigando en diversas compañías farmacéuticas o están en fase de ensayos clínicos nuevas clases de compuestos químicos que inhiben la CETP. En la actualidad no se está comercializando ningún inhibidor de CETP. Se necesitan nuevos compuestos de modo que se puedan descubrir uno o más compuestos farmacéuticos que sean seguros y eficaces. Los nuevos compuestos descritos en el presente documento son inhibidores muy potentes de la CETP. Algunos compuestos estructuralmente similares se encuentran en el documento de Patente WO2003/032981.

55

Sumario de la invención

Los compuestos que tienen Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, son inhibidores de CETP, que tienen las utilidades descritas posteriormente:

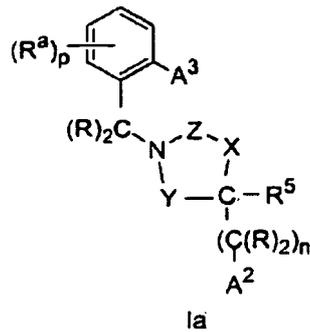


5 En los compuestos de Fórmula I, las variantes son como se definen en las reivindicaciones anexas.

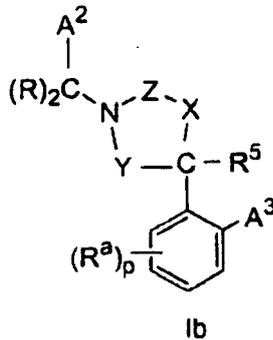
En los compuestos de Fórmula I y en compuestos posteriores, los grupos alquilo, alquenoilo, y alquiniilo pueden ser lineales o ramificados, a menos que se indique otra cosa.

Descripción detallada de la invención

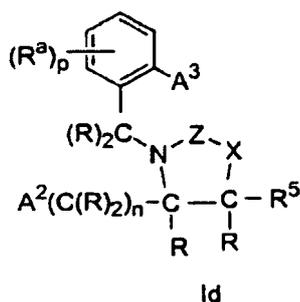
10 Muchos compuestos de la presente invención tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula Ia, representada a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Muchos compuestos de la presente invención tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



15 Otros compuestos más de la presente invención tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula Id, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



5 En subgrupos de los compuestos de fórmula I, A^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, y ciclohexilo, en los que A^2 está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_1-C_4 , -Oalquilo C_1 , $-NO_2$, $-CN$, y halógeno, en los que alquilo C_1-C_4 en todos sus usos está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos.

En otros subgrupos, A^2 está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -alquilo C_1-C_4 , y $-CN$, en los que alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos.

10 En una realización, A^3 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Cl, F, -alquilo C_1-C_4 , y -Oalquilo C_1 , en los que -alquilo C_1-C_4 y -Oalquilo C_1 están opcionalmente sustituidos con 1-5 F.

En subgrupos de compuestos, n es 0. En otros subgrupos, n es 1.

En subgrupos independientes, R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C_1-C_2 .

En algunos subgrupos, cada R se selecciona independientemente entre H o CH_3 .

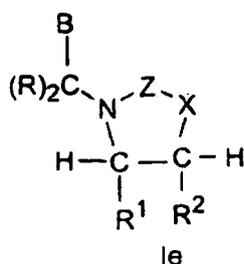
15 En diversos subgrupos, A^3 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^a , o con 2-3 sustituyentes R^a . En diversos subgrupos, A^2 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^a , o con 1-2 sustituyentes R^a . A menudo A^2 está sustituido con 2 sustituyentes R^a , o con 2-3 sustituyentes R^a .

20 En numerosos compuestos, A^3 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzotienilo, S-óxido de benzotienilo, y S-dióxido de benzotienilo.

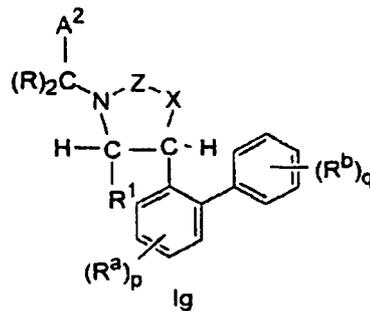
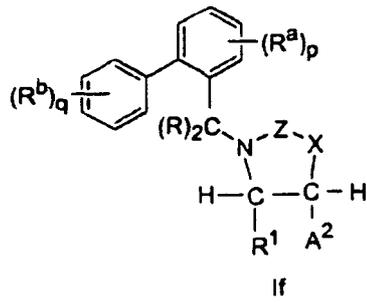
En numerosos compuestos, A^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, benzodioxolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y tetrahidropiranilo.

25 En subconjuntos preferentes, X se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NH-, y $-N(CH_3)$. En subconjuntos altamente preferentes, X es O.

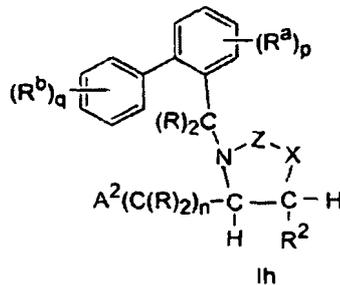
Un subgrupo preferente de compuestos tiene Fórmula Ie, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



30 Subconjuntos de compuestos que tienen fórmula Ie incluyen los compuestos de fórmula If, Ig, e Ih, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



y



5 En los compuestos de fórmula If, Ig, e Ih, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo C_1-C_3 , $-OCH_3$, y F y q es 2 ó 3. Los otros grupos son como se han definido anteriormente.

En subconjuntos de los compuestos descritos anteriormente, A^2 se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo, ciclohexilo, y piridilo, en los que A^2 está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-CN$.

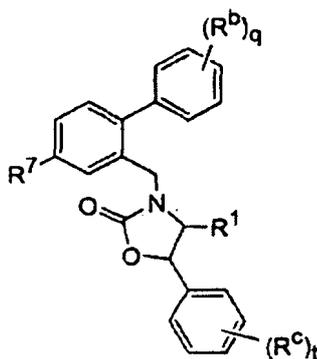
10 En subconjuntos de los compuestos descritos anteriormente, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-CF_3$ y Cl.

En subconjuntos de los compuestos descritos anteriormente, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y -alquilo C_1-C_2 .

En subconjuntos de los compuestos descritos anteriormente, X se selecciona entre $-O-$, $-NH-$, y $-N(CH_3)-$.

En subconjuntos de los compuestos descritos anteriormente, p es 1.

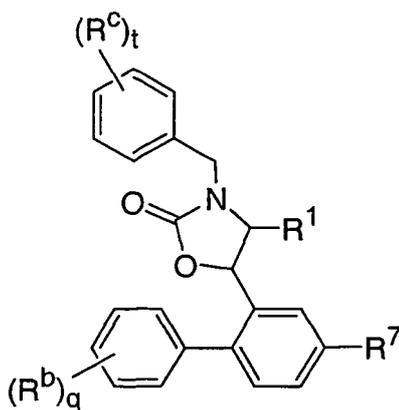
15 Un subconjunto de los compuestos definidos anteriormente comprende compuestos que tienen fórmula Ii, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



ii

En la fórmula ii, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y $-CF_3$; R^c se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-CN$; y t es un número entero de 0-2. Los otros grupos son como se han definido anteriormente.

- 5 Un subconjunto de los compuestos definidos anteriormente comprende compuestos que tienen fórmula lj, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



lj

En la fórmula lj, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y $-CF_3$; R^c se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-CN$; y t es un número entero de 0-2. Los otros grupos son como se han definido anteriormente.

10

Definiciones

"Ac" es acetilo, que es $CH_3C(=O)-$.

15

"Alquilo" significa cadenas saturadas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas, a menos que la cadena de carbono se defina de otra manera. Otros grupos que tienen el prefijo "alc", tales como alcoxi y alcanóilo, también pueden ser lineales o ramificados o combinaciones de los mismos, a menos que la cadena de carbono se defina de otra manera. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec-* y *terc-butilo*, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, y similares.

Los grupos "alquilenos" son grupos alquilo que son difuncionales en lugar de monofuncionales. Por ejemplo, metilo es un grupo alquilo y metileno ($-CH_2-$) es el correspondiente grupo alquilenos.

20

"Alqueno" significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alqueno incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares.

25

"Alquino" significa cadenas de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alquino incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptenilo y similares.

- 5 "Cicloalquilo" significa un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa (por ejemplo, cicloalquilo se puede definir de modo que tenga uno o más dobles enlaces). El término también incluye un anillo cicloalquilo condensado con un grupo arilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. "Cicloalquenilo" significa un anillo carbocíclico no aromático que tiene uno o más dobles enlaces.
- "Arilo" (y "arileno") cuando se usa para describir un sustituyente o un grupo en una estructura significa un compuesto monocíclico o bicíclico en el que los anillos son aromáticos y que solamente contiene átomos de carbono en el anillo. El término "arilo" también puede hacer referencia a un grupo arilo que está condensado con un cicloalquilo o heterociclo. Los "arilos" preferentes son fenilo y naftilo. Fenilo es generalmente el grupo arilo más preferente.
- 10 "EDC" es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.
- "Heterociclilo", "heterociclo", y "heterocíclico" significan un anillo de 5-6 miembros total o parcialmente saturado o aromático que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, a menos que se indique otra cosa.
- 15 "Benzoheterociclo" representa un anillo fenilo condensado con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos, cada uno de los cuales es O, N o S, en el que el anillo heterocíclico puede estar saturado o insaturado. Los ejemplos incluyen indol, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano y quinolina.
- "DIPEA" es diisopropiletilamina.
- "Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.
- "HOBT" es 1-Hidroxibenzotriazol.
- 20 "IPAC" es acetato de isopropilo.
- "Me" representa metilo.
- "Amina de Weinreb" es N,O-dimetilhidroxilamina.
- 25 El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos, y el ingrediente o ingredientes inertes que componen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregado de dos o más cualesquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición preparada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 El sustituyente "tetrazol" significa un grupo sustituyente 2H-tetrazol-5-ilo y los tautómeros del mismo.
- Isómeros Ópticos - Diastereómeros - Isómeros Geométricos - Tautómeros
- 35 Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende incluir la totalidad de tales formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I y todas las mezclas de los compuestos. Cuando se muestran estructuras con una representación estereoquímica, también se incluyen individual y colectivamente otras estructuras estereoquímicas, tales como enantiómeros, diaestereoisómeros (cuando los diastereómeros son posibles), y las mezclas de los enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo mezclas racémicas.
- 40 Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden contener dobles enlaces olefínicos y, a menos que se especifique otra cosa, significa que incluyen los isómeros geométricos E y Z.
- Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros. Un ejemplo es una cetona y su forma enol, conocidos como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como las mezclas de los mismos se incluyen en los compuestos de Fórmula I.
- 45 Los compuestos de Fórmula I que tienen uno o más centros asimétricos se pueden separar en diaestereoisómeros, enantiómeros, y similares por métodos bien conocidos en la técnica.
- De forma alternativa, los enantiómeros y otros compuestos con centros quirales se pueden sintetizar mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros y/o reactivos de configuración conocida.
- 50 En el presente documento, algunos de los compuestos de bifenilo y biarilo se observan en los espectros de RMN como mezclas de atropisómeros (rotámeros). Los atropisómeros individuales así como las mezclas de los mismos se incluyen en los compuestos de la presente invención.

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales que derivan de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares. Son particularmente preferentes las sales de amonio, calcio; magnesio, potasio, y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripopilamina, trometamina, y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico, y similares. Son particularmente preferentes los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, la referencia a los compuestos de Fórmula I significa que también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables.

Utilidad

Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de CETP. Por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que se tratan mediante inhibidores de CETP.

Un aspecto de la presente invención proporciona un uso para el tratamiento o para la reducción del riesgo de desarrollar una enfermedad o afección que se puede tratar o prevenir mediante la inhibición de CETP que comprende un compuesto de la presente invención. El paciente es un ser humano o un mamífero, y con mayor frecuencia es un ser humano. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad de compuesto que es eficaz en la obtención de un resultado clínico deseado en el tratamiento de una enfermedad específica.

Las enfermedades o afecciones que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención, o en las que el paciente puede experimentar una reducción del riesgo de desarrollarlas como resultado del tratamiento con los compuestos de la presente invención, incluyen: aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto del miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad, endotoxemia, y síndrome metabólico.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean particularmente eficaces en aumentar el HDL-C y/o en incrementar la proporción de HDL-C con respecto a LDL-C. Estos cambios en HDL-C y LDL-C pueden ser beneficiosos en el tratamiento de aterosclerosis, la reducción o la reversión del desarrollo de aterosclerosis, la reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis, o la prevención de aterosclerosis.

Administración e intervalos de dosificación

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para suministrar una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención a un mamífero, especialmente un ser humano. Por ejemplo, se pueden emplear la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles, y similares. Los compuestos de Fórmula I se administran preferentemente por vía oral.

La dosificación eficaz del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, la vía de administración, la afección que se está tratando y la gravedad de la afección que se está tratando. Tal dosificación se puede determinar fácilmente por una persona experta en la materia.

Cuando se tratan las enfermedades para las que se indican los compuestos de Fórmula I, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran con una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal animal o humano, suministrada preferentemente en forma de una dosis diaria individual o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en una forma de liberación sostenida. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0,5 miligramos a aproximadamente 500 miligramos. Para un compuesto particularmente potente, la dosificación para un adulto humano puede ser tan baja como 0,1 mg. El régimen de

dosificación se puede ajustar dentro de este intervalo o incluso fuera de este intervalo para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

5 La administración por vía oral se realizará habitualmente usando comprimidos. Los ejemplos de dosis en los comprimidos son 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, y 500 mg. Otras formas orales también pueden tener las mismas dosificaciones (por ejemplo, cápsulas).

Composiciones farmacéuticas

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo, así como un
 15 vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Una composición farmacéutica también puede comprender un profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si se administra un profármaco. Las composiciones farmacéuticas también pueden consistir esencialmente en un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable sin otros ingredientes terapéuticos.

20 Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso determinado dependerá de la naturaleza y de la gravedad de las afecciones que se están tratando y de la naturaleza del ingrediente activo. También se pueden presentar de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

25 En el uso práctico, los compuestos de Fórmula I se pueden combinar como ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de composiciones para una forma de dosificación oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, agentes conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes
 30 granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, siendo preferentes las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas.

35 A causa de su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos un 0,1 por ciento del compuesto activo. Por supuesto, se puede variar el porcentaje del compuesto activo en estas composiciones y puede estar convenientemente entre aproximadamente un 2 por ciento y aproximadamente un 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también se pueden administrar por vía intranasal en forma de, por ejemplo, gotas líquidas o pulverización.

40 Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, o ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además del tipo de materiales anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

45 Pueden estar presentes otros materiales diversos en forma de recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos se pueden recubrir con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y un aromatizante tal como aroma de cereza o naranja.

50 Los compuestos de fórmula I también se pueden administrar por vía parenteral. Se pueden preparar soluciones o suspensiones de estos compuestos activos en agua mezclada adecuadamente con tensioactivos tales como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen conservantes para prevenir el crecimiento de microorganismos.

55 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida de modo que posea una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y de almacenamiento y se debe preservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que

contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), las mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

Terapia de combinación

5 Los compuestos de la presente invención (por ejemplo, de Fórmula I y la - Ij) se pueden usar en combinación con otros fármacos que también pueden ser útiles para el tratamiento o la mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de Fórmula I. Tales otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usadas habitualmente para los mismos, conjunta o secuencialmente con un compuesto de Fórmula I. Cuando un compuesto de Fórmula I se usa conjuntamente con uno o más de otros fármacos, es preferente una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que contenga tales otros fármacos y el compuesto de Fórmula I. Sin embargo, la terapia de combinación también incluye terapias en las que el compuesto de Fórmula I y uno o más de otros fármacos se administran en programas diferentes.

10 Cuando se usan formulaciones orales, los fármacos se pueden combinar en un comprimido, u otra forma de dosificación oral, de combinación única, o los fármacos se pueden envasar juntos en forma de comprimidos, u otras formas de dosificación oral, separados. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis inferiores a cuando se usa cada uno de forma individual. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además del compuesto de Fórmula I.

20 Ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden administrar junto con un compuesto de la presente invención (por ejemplo, de Fórmula I), y administrar bien de forma separada o bien en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a, otros compuestos que mejoran el perfil lipídico del paciente, tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (que son generalmente estatinas, incluyendo lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, pitavastatina, y otras estatinas), (ii) secuestradores de ácidos biliares (derivados de colestiramina, colestipol, y dialquilaminoalquilo de unión cruzada con dextrano, Colestid®, LoCholest®), (iii) niacina y compuestos relacionados, tales como alcohol nicotínico, nicotinamida, y ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR α tales como gemfibrozilo y derivados del ácido fenofibrato (fibratos), incluyendo clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, y etofibrato, (v) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como ésteres de estanol, beta-sitosterol, glucósidos de esteroles tales como tiquesida; y azetidionas, tales como ezetimiba, (vi) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT), tales como avasimiba y melinamida, e incluyendo los inhibidores selectivos y los inhibidores dobles de ACAT-1 y ACAT-2, (vii) antioxidantes fenólicos, tales como probucol, (viii) inhibidores de la secreción de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP)/ApoB, (ix) vitaminas antioxidantes, tales como las vitaminas C y E y betacaroteno, (x) tiromiméticos, (xi) inductores del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad), (xii) inhibidores de la agregación plaquetaria, por ejemplo antagonistas del receptor de fibrinógeno de glucoproteína IIb/IIIa y aspirina, (xiii) vitamina B12 (también conocida como cianocobalamina), (xiv) ácido fólico o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo, tal como la sal sódica y la sal de metilglucamina, (xv) ligandos de FXR y LXR, incluyendo tanto los inhibidores como los antagonistas, (xvi) agentes que aumentan la expresión génica de ABCA1, y (xvii) transportadores de ácidos biliares ileales.

40 Las clases preferentes de compuestos terapéuticos que se pueden usar con los compuestos de la presente invención para su uso en la mejora del perfil lipídico del paciente (es decir el aumento de HDL-C y la disminución de LDL-C) incluyen uno o ambos de estatinas e inhibidores de la absorción del colesterol. Son particularmente preferentes las combinaciones de los compuestos de la presente invención con simvastatina, ezetimiba, o tanto simvastatina como ezetimiba. También son preferentes las combinaciones de los compuestos de la presente invención con otras estatinas distintas de la simvastatina, tales como lovastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, y ZD- 4522.

Finalmente los compuestos de la presente invención se pueden usar con compuestos que son útiles para el tratamiento de otras enfermedades, tales como diabetes, hipertensión y obesidad, así como otros compuestos antiateroscleróticos. Tales combinaciones se pueden usar para tratar una o más de enfermedades tales como diabetes, obesidad, aterosclerosis, y dislipidemia, o más de una de las enfermedades asociadas con el síndrome metabólico. Las combinaciones pueden exhibir una actividad sinérgica en el tratamiento de estas enfermedades, permitiendo la posibilidad de administrar dosis reducidas de los ingredientes activos, tales como dosis que de otra manera serían sub-terapéuticas.

50 Ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden administrar en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos que son compuestos principalmente antidiabéticos, incluyendo:

- 55 (a) agonistas y agonistas parciales de PPAR gamma, incluyendo glitazonas y no glitazonas (por ejemplo, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, balaglitazona, netoglitazona, T-131, LY-300512, y LY-818);
 (b) biguanidas tales como metformina y fenformina;
 (c) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);
 (d) inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), incluyendo vildagliptina, sitagliptina, y saxagliptina;

- (e) insulina o miméticos de insulina, tales como por ejemplo insulina lispro, insulina glargina, suspensión de insulina cinc, y formulaciones de insulina inhalada;
- (f) sulfonilureas, tales como tolbutamida, glipizida, glimepirida, acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida, y materiales relacionados;
- 5 (g) inhibidores de la α -glucosidasa (tales como acarbosa, adiposina; camigliposa; emiglitato; miglitol; voglibosa; pradimicina-Q; y salbostatina);
- (h) agonistas dobles de PPAR α/γ , tales como muraglitazar, tesaglitazar, farglitazar, y naveglitazar;
- (i) agonistas de PPAR δ tales como GW501516 y los desvelados en el documento de Patente WO97/28149;
- 10 (j) antagonistas del receptor de glucagón;
- (k) GLP-1; derivados de GLP-1; análogos de GLP-1, tales como exendinas, tales como por ejemplo exenatida (Byetta); y agonistas no peptídicos del receptor GLP-1;
- (l) GIP-1; y
- (m) secretágotos de insulina distintos de las sulfonilureas, tales como las meglitinidas (por ejemplo nateglinida y rapaglinida).
- 15 Estos otros ingredientes activos que se pueden usar en combinación con la presente invención también incluyen compuestos antiobesidad, incluyendo inhibidores de 5-HT (serotonina), inhibidores del neuropéptido Y5 (NPY5), inhibidores del receptor de melanocortina 4 (Mc4r), antagonistas/agonistas inversos del receptor canabinoide 1 (CB-1), y agonistas del receptor β_3 adrenérgico. Estos se enumeran posteriormente con mayor detalle en esta sección.
- 20 Estos otros ingredientes activos también incluyen ingredientes activos que se usan para tratar afecciones inflamatorias, tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, azulfidina, e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX- 2), incluyendo etoricoxib, celecoxib, rofecoxib, y Bextra.
- También se pueden usar ventajosamente compuestos antihipertensivos en la terapia de combinación con los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de los compuestos antihipertensivos que se pueden usar con los compuestos de la presente invención incluyen (1) antagonistas de la angiotensina II, tales como losartan; (2)
- 25 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE), tales como enalapril y captopril; (3) bloqueantes de los canales de calcio tales como nifedipina y diltiazam; y (4) antagonistas de endotelina.
- También se pueden administrar compuestos antiobesidad en combinación con los compuestos de la presente invención, incluyendo: (1) secretágotos de la hormona de crecimiento y agonistas/antagonistas del receptor de secretágotos de la hormona del crecimiento, tales como NN703, hexarelin, y MK-0677; (2) inhibidores de la proteína
- 30 tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (3) ligandos del receptor canabinoide, tales como antagonistas o agonistas inversos del receptor canabinoide CB $_1$, tales como rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251, y SR-14778 y SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), y BAY 65-2520 (Bayer); (4) agentes antiobesidad serotoninérgicos, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, y sibutramina; (5) agonistas del adrenoreceptor β_3 , tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A,
- 35 CGP12177A, BTA-243, Trecadrina, Zeneca D7114, y SR 59119A; (6) inhibidores de la lipasa pancreática, tales como orlistat (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, tetrahidrolipstatina, teasaponina, y fosfato de dietilumbeliferilo; (7) antagonistas del neuropéptido Y1, tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, y GI-264879A; (8) antagonistas del neuropéptido Y5, tales como GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897,
- 40 PD-160170, SR-120562A, SR-120819A y JCF-104; (9) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); (10) antagonistas del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCH1R), tales como T-226296 (Takeda); (11) agonistas/antagonistas del receptor 2 de la hormona concentradora de melanina (MCH2R); (12) antagonistas del receptor de orexina-1, tales como SB-334867-A; (13) agonistas de melanocortina, tales como Melanotan II; (14) otros agonistas de Mc4r (receptor de melanocortina 4), tales como CHIR86036 (Chiron), ME-10142,
- 45 y ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141, y PT-14 (Palatin); (15) agonistas de 5HT-2; (16) agonistas de 5HT2C (receptor 2C de serotonina), tales como BVT933, DPCA37215, WAY161503, y R-1065; (17) antagonistas de galanina; (18) agonistas de CCK; (19) agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A), tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR146131; (20) agonistas de GLP-1; (21) agonistas de la hormona liberadora de corticotropina; (22) moduladores del receptor 3 de histamina (H3); (23) antagonistas/agonistas inversos del receptor 3
- 50 histamina (H3), tales como hioperamida, N-(4-pentenil)carbamato de 3-(1H-imidazol-4-il)propilo, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifan, y GT2394 (Gliatech); (24) inhibidores de la β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 (inhibidores de 11 β -HSD-1), tales como BVT 3498 y BVT 2733, (25) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram, y cilomilast; (26) inhibidores de fosfodiesterasa-3B (PDE3B); (27) inhibidores del transporte de NE (norepinefrina), tales como GW 320659,
- 55 despiramina, talsupram, y nomifensina; (28) antagonistas del receptor de grelina; (29) leptina, incluyendo leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y metionil leptina humana recombinante (Amgen); (30) derivados de la leptina; (31) agonistas de BRS3 (receptor de bombesina subtipo 3) tales como [D-Phe6,beta-Ala11,Phe13,Me14]Bn(6-14) y [D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)propilamida; (32) CNTF (factores neurotróficos Ciliares), tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD170,292, y PD149164 (Pfizer); (33) derivados de CNTF, tales como axokina (Regeneron); (34) inhibidores de recaptación de monoamina, tales como sibutramina; (35) activadores de UCP-1 (desacoplamiento de la proteína 1, 2 ó 3), tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), y ácido
- 60

retinoico; (36) agonistas de la hormona β tiroidea, tales como KB-2611 (KaroBioBMS); (37) inhibidores de FAS (ácido graso sintetasa), tales como Cerulenin y C75; (38) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (39) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (40) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa 2); (41) antagonistas de glucocorticoides; (42) acil-estrógenos, tales como oleoil-estrona; (43) inhibidores del transportador de dicarboxilato; (44) péptido YY, PYY 3-36, análogos, derivados, y fragmentos del péptido YY tales como BIM-43073D, BIM-43004C, (45) agonistas del receptor del neuropéptido Y2 (NPY2) tales como NPY3-36, N-acetil [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V, y ciclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (46) agonistas del neuropéptido Y4 (NPY4) tales como péptido pancreático (PP); (47) antagonistas del neuropéptido Y1 (NPY1) tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, y GI-264879A; (48) antagonistas de opioides, tales como nalmefena (Revex®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, y naltrexona; (49) inhibidores del transportador de glucosa; (50) inhibidores del transportador de fosfato; (51) inhibidores de 5-HT (serotonina); (52) beta bloqueantes; (53) antagonistas del receptor de neuroquinina 1 (antagonistas de NK-1); (54) clobenzorex; (55) cloforex; (56) clominorex; (57) clortermina; (58) cicloxedrina; (59) dextroanfetamina; (60) difemetoxidina, (61) N-etilanfetamina; (62) fenbutrazato; (63) fenisorex; (64) fenproporex; (65) fludorex; (66) fluminorex; (67) furfurilmetilanfetamina; (68) levanfetamina; (69) levofacetoperano; (70) mefenorex; (71) metanfepramona; (72) metanfetamina; (73) norpseudofedrina; (74) pentorex; (75) fendimetrazina; (76) fenmetrazina; (77) picilorex; (78) fitofarm 57; (79) zonisamida, (80) aminorex; (81) anfecloral; (82) anfetamina; (83) benzfetamina; y (84) clorfentermina.

Las terapias de combinación descritas anteriormente que usan los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento del síndrome metabólico. De acuerdo con una definición usada ampliamente, un paciente que tiene síndrome metabólico se caracteriza por tener tres o más síntomas seleccionados entre el siguiente grupo de cinco síntomas: (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) bajo colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL); (4) presión sanguínea elevada; y (5) glucosa en ayuno elevada, que puede estar en el intervalo característico de la diabetes de Tipo 2 si el paciente también es diabético. Cada uno de estos síntomas se define clínicamente en el recientemente publicado Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, o ATP III), National Institutes of Health, 2001, documento de Publicación NIH N° 01-3670. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un aumento del riesgo de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares que se han enumerado anteriormente, incluyendo aterosclerosis y enfermedad coronaria. Las combinaciones descritas anteriormente pueden mejorar más de un síntoma del síndrome metabólico al mismo tiempo (por ejemplo, dos síntomas, tres síntomas, cuatro síntomas, o los cinco síntomas).

Ensayo de CETP

Se realizó un ensayo continuo *in vitro* para la determinación de los valores de CI_{50} para identificar los compuestos que son inhibidores de CETP basado en una modificación del procedimiento descrito en Epps et al. que emplea BODIPY®-CE como donador de lípidos de ésteres de colesterol. Véase Epps et al. (1995) Method for measuring the activities of cholesteryl ester transfer protein (lipid transfer protein), Chem. Phys. Lipids. 77, 51-63.

Las partículas usadas en el ensayo se crearon a partir de las siguientes fuentes: partículas sintéticas de donador de HDL que contienen DOPC (Dioleil Fosfatidil Colina), BODIPY®-CE (Sondas Moleculares C-3927), trioleína (triglicérido), y apoHDL se crearon básicamente mediante sonicación de sonda como se describe en Epps et al., pero con la adición de una molécula inactivadora no difusible, dicetilamida de dabcy, para reducir la fluorescencia de fondo. Se preparó la dicetilamida de dabcy por calentamiento de *n*-succinimida de dabcy con dicetilamina en DMF a 95 °C durante una noche en presencia de un catalizador de diisopropilamina. Se usaron lipoproteínas nativas de sangre humana como partículas receptoras. Las partículas que tienen una densidad menor de 1,063 g/ml se recogieron por ultracentrifugación. Estas partículas incluyen VLDL, IDL, y LDL. Las concentraciones de partículas se expresaron en términos de concentración de proteína como se determina mediante el ensayo BCA (Pierce, USA). Las partículas se almacenaron a 4 °C hasta su uso.

Los ensayos se realizaron en placas negras de 96 pocillos con fondo en U Dynex Microfluor 2 (N° de catálogo 7205). Se preparó un cóctel de ensayo que contiene CETP, tampón CETP 1x (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM), y la mitad de la concentración final de partículas de aceptor, y se añadieron 100 μ l del cóctel de ensayo a cada pocillo de la placa. Se añadieron los compuestos de ensayo en DMSO en un volumen de 3 μ l. Se mezcló una placa en un agitador de placas y a continuación se incubó a 25 °C durante 1 hora. Se preparó un segundo cóctel de ensayo que contiene partículas de donador, las partículas de aceptor restantes y tampón CETP 1x. Se añadieron 47 μ l del segundo cóctel de ensayo a los pocillos de reacción para comenzar el ensayo. Los ensayos se realizaron a 25 °C en un volumen final de 150 μ l. Las concentraciones finales de los materiales fueron: 5 ng/ μ l de partículas de donador, 30 ng/ μ l de partículas de aceptor (cada una expresada en contenido de proteína), tampón CETP 1x, CETP humano recombinante 0,8 nM (expresado en células CHO y parcialmente purificado), y hasta un 2% de DMSO cuando se ensayan los compuestos. El ensayo se continuó en un lector de fluorescencia de placas (Molecular Devices Spectramax GeminiXS) ajustado para un proceso cinético de 45 minutos a 25 °C que lee las muestras cada 45 segundos a $Ex = 480$ nm, $Em = 511$ nm, con un filtro de corte a 495 nm, ajuste medio del tubo fotomultiplicador, calibración activada, y 6 lecturas/pocillo.

Se evaluaron los datos mediante la obtención de una cantidad inicial, expresada en unidades relativas de fluorescencia por segundo, para la parte pseudolineal de la curva, a menudo 0-500 ó 1000 segundos. La comparación

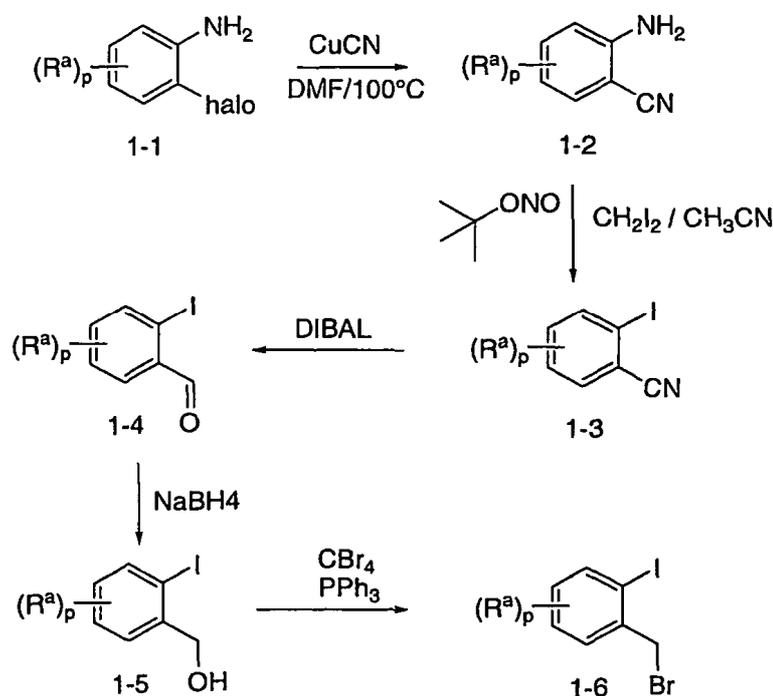
de las cantidades de las muestras con inhibidores con respecto a un control positivo sin inhibición (solamente DMSO) proporcionó un porcentaje de inhibición. Para calcular los valores de CI_{50} se usó una representación del porcentaje de inhibición frente al logaritmo de la concentración de inhibidor, ajustada a una ecuación sigmoidea de 4 parámetros.

Ejemplos

- 5 Los siguientes esquemas y ejemplos se proporcionan para que la presente invención se valore y comprenda de forma más completa. Los materiales de partida se preparan usando procedimientos conocidos o como se muestra a continuación.

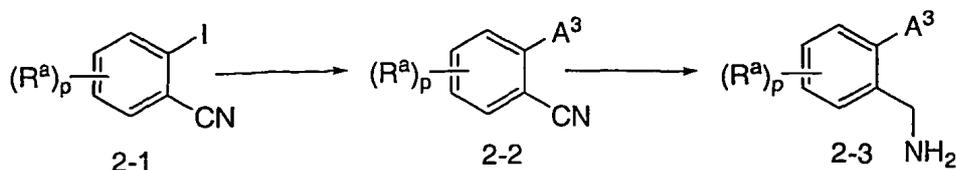
Los ejemplos no se deberían interpretar en ningún caso como limitantes de la presente invención. El alcance de la presente invención se define en las reivindicaciones anexas. Los compuestos de la presente invención tienen un valor de CI_{50} menor o igual a $50 \mu M$ que se mide usando el ensayo descrito anteriormente.

ESQUEMA 1



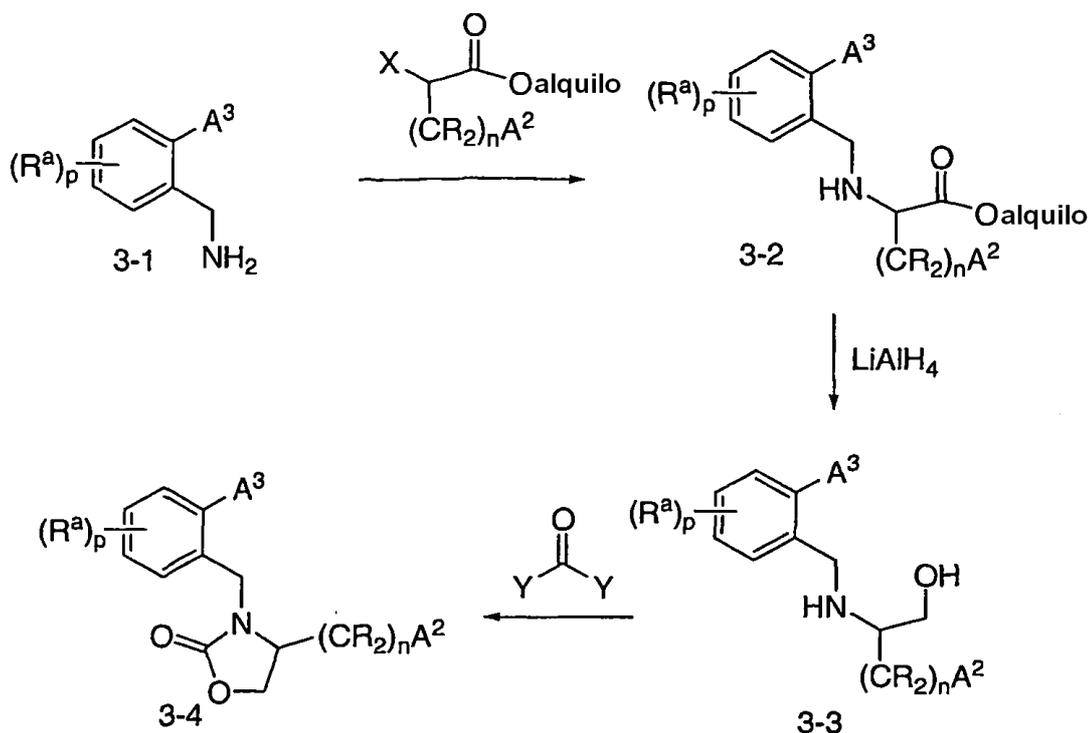
Los productos intermedios 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 y 1-6 usados en la presente invención se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1. Una 2-haloanilina 1-1 sustituida de forma apropiada en la que R^a y p son como se definen en las reivindicaciones y en la que el halógeno es preferentemente yodo o bromo se trata con CuCN en DMF a temperatura elevada para proporcionar la correspondiente 2-cianoanilina. De forma alternativa, se puede preparar el nitrilo por tratamiento de 1-1 con KCN y CuI en presencia de una sal de paladio (II) o en presencia de determinados complejos de cobre o níquel (véase: Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 867 (2001) y las referencias citadas en el mismo). Los yoduros 1-3 se preparan por tratamiento de 1-2 con nitrito de isoamilo, nitrito de *n*-pentilo, nitrito de *t*-butilo o similares en presencia de diyodometano (véase por ejemplo: Smith et al., J. Org. Chem. 55, 2543, (1990) y las referencias citadas en el mismo) bien puro o bien en un disolvente tal como THF o acetonitrilo. De forma alternativa, se puede preparar el yoduro en primer lugar mediante la formación de diazonio usando nitrito de isoamilo, nitrito de *n*-pentilo, nitrito de *t*-butilo, nitrito sódico, ácido nitroso o similares seguido de calentamiento en presencia de yodo o una sal de yoduro tales como yoduro del cobre, yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de tetrabutilamonio o similares. La reducción de 1-3 con DIBAL en diclorometano proporciona el aldehído 1-4. La reducción del aldehído 1-4 con borohidruro sódico o similares en metanol o etanol o similares proporciona el alcohol 1-5. El tratamiento de 1-5 con tetrabromuro de carbono y trifetilfosfina en disolventes tales como diclorometano, dicloroetano o similares proporciona el bromuro de bencilo 1-6 (véase: Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 518-519 (2001) y las referencias citadas en el mismo).

ESQUEMA 2



Los productos intermedios 2-2 y 2-3 de la presente invención en los que R^a, p, y A³ son como se definen las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2. Los 2-cianoyodobencenos 2-1 se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos perfilados en el Esquema 1. Los compuestos 2-2 se preparan mediante una reacción de Suzuki o Stille, o una variación de las mismas, empleando el acoplamiento cruzado catalizado por paladio del yoduro 2-1 con un ácido aril o heteroaril borónico, un éster de aril o heteroaril boronato, o un aril o heteroaril trialquil estaño sustituido de forma apropiada como se describe en Miyaua et al., Chem. Rev. 95, 2457 (1995) y en las referencias citadas en el mismo y como se describe en Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 868-869 (2001) y en las referencias citadas en el mismo. La reducción del nitrilo 2-2 se consigue con hidruro de litio y aluminio en éter dietílico para proporcionar la 2-aminometil anilina 2-3. De forma alternativa, el nitrilo se puede reducir con paladio sobre carbono o níquel Raney en atmósfera de hidrógeno en metanol, etanol o similares. Otros procedimientos para la reducción de un nitrilo a un grupo aminometilo se pueden encontrar en Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 1204 (2001) y en las referencias citadas en el mismo.

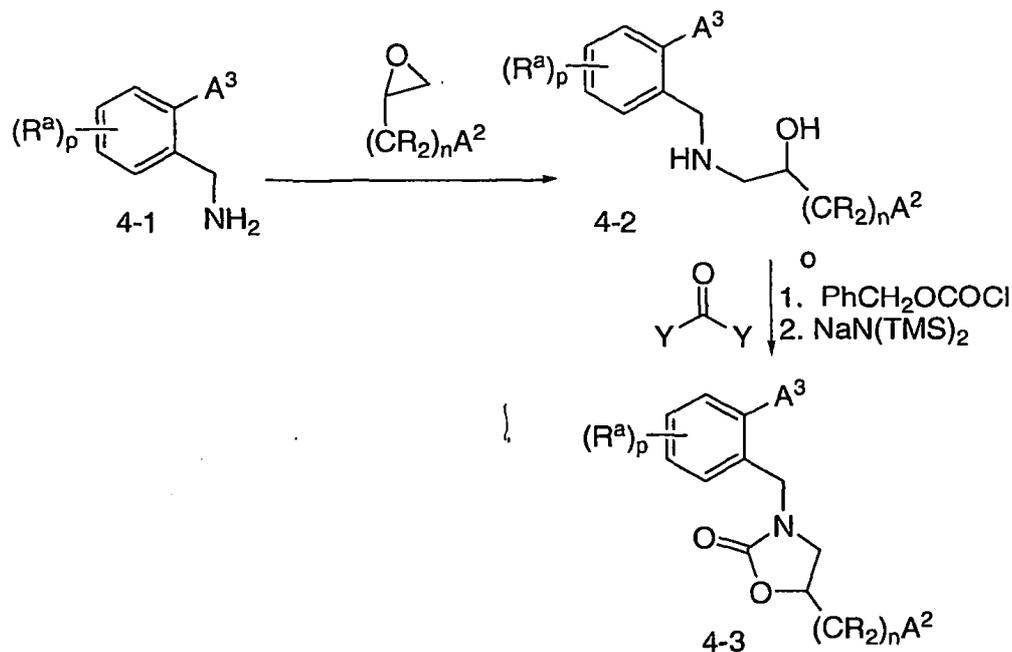
ESQUEMA 3



Los compuestos 3-4 de la presente invención en los que R, R^a, p, A², A³ y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento perfilado en el Esquema 3. Las bencil aminas 3-1 se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento perfilado en el Esquema 2. La reacción de 3-1 con un acetato de alquilo sustituido de forma apropiada que tenga un grupo saliente en la posición 2 proporciona la amina secundaria 3-2. Los acetatos de alquilo se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar usando métodos conocidos. El grupo saliente preferente es bromuro o yoduro, pero también puede ser mesilato, tosilato o similares y el disolvente puede ser diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o similares. La reacción se puede realizar con o sin una base tal como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, o similares. La reducción de la funcionalidad éster de 3-2 proporciona el amino alcohol 3-3. El agente

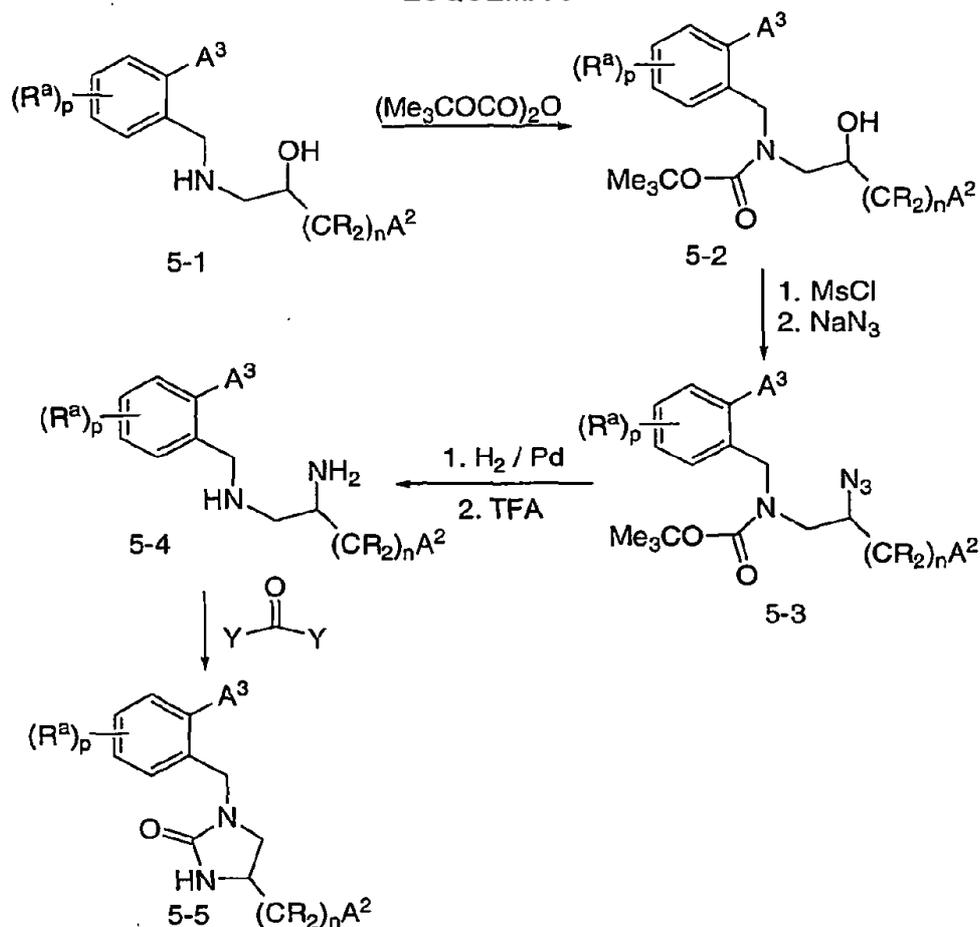
de reducción preferente es LiAlH_4 , en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, o similares. Otros métodos para la reducción de un éster se pueden encontrar en "March's Advanced Organic Chemistry" 5ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 155. El amino alcohol 3-3 se puede ciclar a la oxazolidinona 3-4 usando fosgeno ($\text{Y} = \text{Cl}$) o un equivalente del fosgeno tal como trifosgeno ($\text{Y} = \text{OCCl}_3$) o carbonil-diimidazol ($\text{Y} = \text{imidazol}$) o similares en un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o similares y una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o similares. Los productos enantioméricamente puros se pueden obtener mediante cromatografía quiral.

ESQUEMA 4



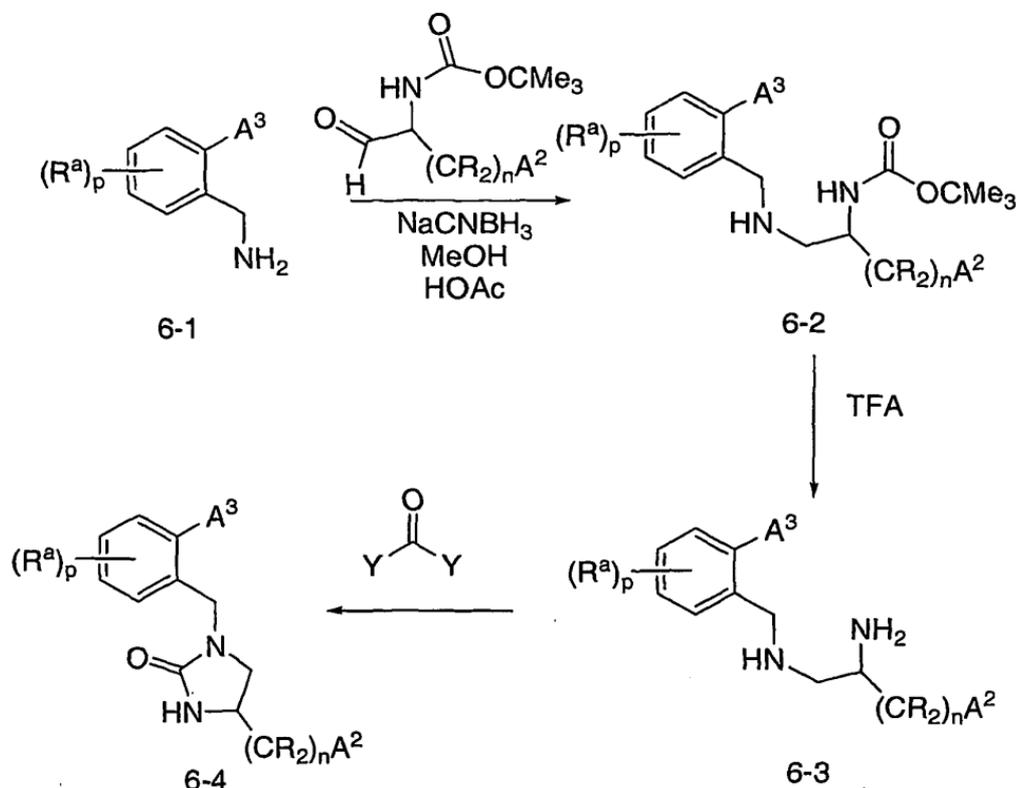
Los compuestos 4-3 de la presente invención en los que R , R^a , p , A^2 , A^3 y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 4. Una bencilamina 4-1 sustituida de forma apropiada se puede hacer reaccionar con un oxirano sustituido de forma apropiada para obtener el amino alcohol 4-2. Los oxiranos se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar a partir del correspondiente aldehído y un iluro de azufre como se describe en "March's Advanced Organic Chemistry" 5ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 1247. De forma alternativa, el epóxido se puede obtener a partir de la epoxidación de una olefina, ciclación de una halohidrina o un 1,2-diol, u otros procedimientos descritos en "March's Advanced Organic Chemistry" 5ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 1051. El disolvente preferente para esta reacción es isopropanol. De forma alternativa, la apertura del epóxido se puede realizar en un disolvente tal como acetonitrilo o similares con la ayuda de un catalizador ácido de Lewis tal como Yb(OTf)_3 o similares. El amino alcohol 4-2 se puede ciclar a una oxazolidinona 4-3 usando fosgeno ($\text{Y} = \text{Cl}$) o un equivalente del fosgeno tal como trifosgeno ($\text{Y} = \text{OCCl}_3$) o carbonil-diimidazol ($\text{Y} = \text{imidazol}$) o similares en un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o similares y una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o similares. De forma alternativa, el aminoalcohol 4-2 se puede convertir en un carbamato apropiado por tratamiento con reactivos tales como dicarbonato de dibencilo o cloroformiato de bencilo en presencia de bases tales como trietilamina, diisopropiletilamina o similares en disolventes tales como diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxietano o similares. A continuación se pueden convertir los carbamatos en oxazolidinonas 4-3 por tratamiento con bases como hexametildisilazida de litio, sodio o potasio en disolventes como tetrahidrofurano, dimetoxietano o similares. Los productos enantioméricamente puros se pueden obtener mediante cromatografía quiral.

ESQUEMA 5



Los compuestos 5-5 de la presente invención en los que R, R^a, p, A², A³ y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 5. El aminoalcohol 5-1 sustituido de forma apropiada se puede preparar como se muestra en el Esquema 4 y preferentemente protegido en forma de un carbamato tal como carbamato de *t*-butilo (BOC) o carbamato de bencilo (Cbz). Otros carbamatos y grupos protectores alternativos para nitrógeno se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a Ed. John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 494. La protección del nitrógeno con un grupo BOC o Cbz se puede realizar por reacción de 5-1 con dicarbonato de di-*t*-butilo o dicarbonato de dibencilo en un disolvente apropiado tal como diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o similares. El alcohol 5-2 se puede convertir en la azida 5-3 por reacción con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o similares en presencia de una base apropiada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o similares. De forma alternativa, el alcohol se puede convertir en un grupo saliente alternativo, tal como tosilato, yoduro, bromuro, o similares. A continuación se desplaza el mesilato con una fuente de azida, tal como NaN_3 , LiN_3 , Bu_4NN_3 o similares en un disolvente apropiado, tales como DMF, DMPU, o similares. La azida 5-3 también se puede preparar por tratamiento del alcohol 5-2 con difenilfosforil azida, azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina en THF. La azida 5-3 se puede reducir por hidrogenación sobre un catalizador metálico tal como PtO_2 o Pd/C o similares en un disolvente apropiado, tal como EtOAc, THF, EtOH, o similares. Después de la reducción y la retirada del grupo protector se obtiene la diamina 5-4. Para el grupo protector BOC, TFA/ CH_2Cl_2 es el procedimiento preferente de retirada; para el grupo protector CBZ, la hidrogenación sobre un catalizador metálico, tal como PtO_2 o Pd/C o similares en un disolvente apropiado, tal como EtOAc, THF, EtOH, o similares es el procedimiento preferente de retirada. Las diaminas 5-4 se ciclan a las imidazolidinonas 5-5 usando fosgeno (Y = Cl) o un equivalente del fosgeno tal como trifosgeno (Y = OCCl_3) o carbonil-diimidazol (Y = imidazol) o similares en un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o similares y una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o similares. Los productos enantioméricamente puros se pueden obtener mediante cromatografía quiral.

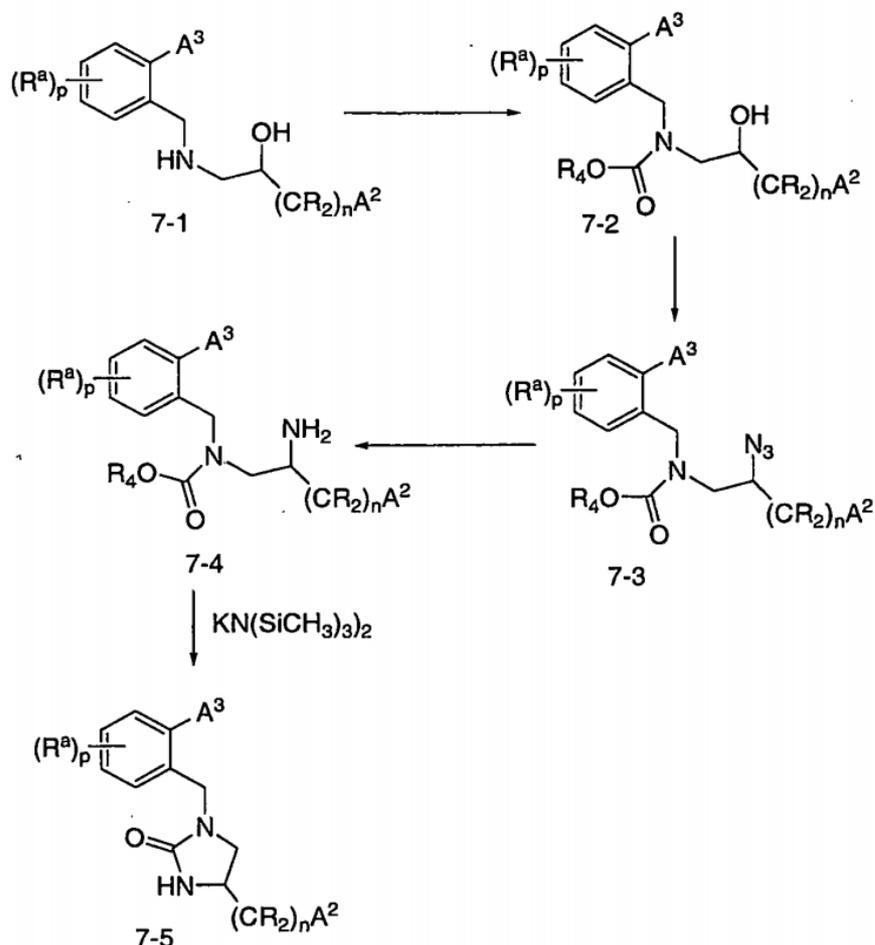
ESQUEMA 6



Los compuestos 6-4 de la presente invención en los que R, R^a , p, A^2 , A^3 y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6. El tratamiento de 6-1 con un aminoaldehído protegido sustituido de forma apropiada que se puede obtener comercialmente o se puede preparar mediante métodos conocidos en presencia de un agente reductor tal como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico o similares en metanol, etanol, dicloroetano, tetrahidrofurano o similares, o de acuerdo con los procedimientos descritos en Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 1187-1189 (2001) y en las preferencias citadas en el mismo, proporciona 6-2. Las condiciones preferentes para esta transformación son cianoborohidruro sódico en metanol con ácido acético catalítico.

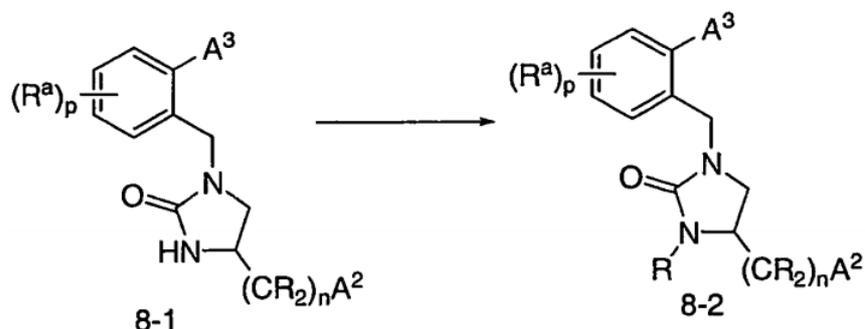
La desprotección de 6-2 proporciona 6-3. Para el grupo protector BOC, TFA/ CH_2Cl_2 es el procedimiento preferente de desprotección. Las diaminas 6-3 se ciclan a continuación a las imidazolidinonas 6-4 usando fosgeno ($Y = Cl$) o un equivalente del fosgeno tal como trifosgeno ($Y = OCCl_3$) o carbonil-diimidazol ($Y = imidazol$) o similares en un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o similares y una base tal como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, o similares. Los productos enantioméricamente puros se pueden obtener usando cromatografía quiral.

ESQUEMA 7



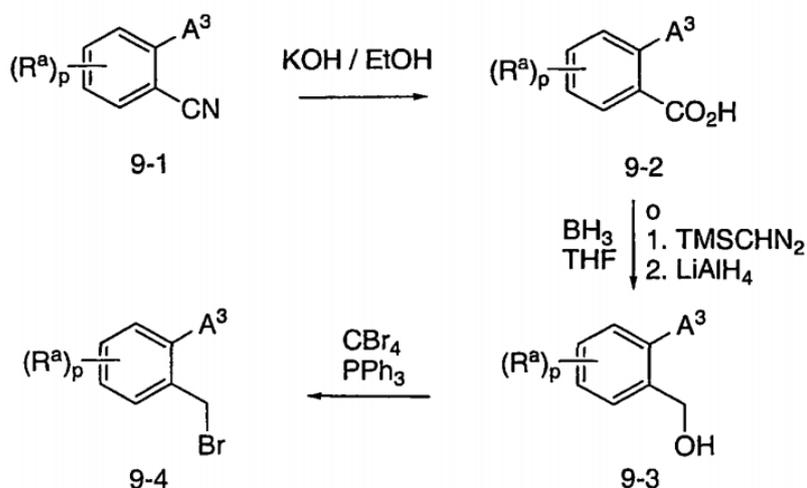
Los compuestos 7-5 de la presente invención en los que R, R^a , p, A^2 , A^3 y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 7. El tratamiento de la amina 7-1, preparada como se describe en el Esquema 4 con un dicarbonato o cloroformiato apropiado proporciona 7-2. 7-2 se puede convertir en la azida 7-3 por reacción con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o similares en presencia de una base apropiada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o similares. De forma alternativa, el alcohol se puede convertir en un grupo saliente alternativo, tal como tosilato, yoduro, bromuro, o similares. A continuación el mesilato se desplaza con una fuente de azida, tal como NaN_3 , LiN_3 , Bu_4NN_3 o similares en un disolvente apropiado, tal como DMF, DMPU, o similares. La azida 7-3 también se puede preparar por tratamiento del alcohol 5-2 con difenilfosforil azida, azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina en THF. La azida 7-3 se puede reducir a la amina 7-4 con H_2 sobre PtO_2 con THF como disolvente cuando R_4 es bencilo. La ciclación de 7-4 a las imidazolidinonas 7-5 se consigue mediante el uso de una base apropiada, tal como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio, o potasio o similares en un disolvente apropiado, tal como THF, dimetoxietano, DMF, DMA, o similares. Los productos enantioméricamente puros se pueden obtener mediante cromatografía quiral.

ESQUEMA 8



5 El compuesto 8-1 (preparado como se describe en los Esquemas 5, 6, y 7) en el que R, R^a, A², A³, p, y n son como se definen en las reivindicaciones se puede convertir en 8-2 por tratamiento con un agente de alquilación apropiado tal como un haluro de alquilo, tosilato de alquilo, mesilato de alquilo, o similares (por ejemplo yoduro de metilo) en un disolvente apropiado tal como THF, dimetoxietano, DMF, DMA, o similares, en presencia de una base apropiada, tal como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio, o potasio o similares.

ESQUEMA 9

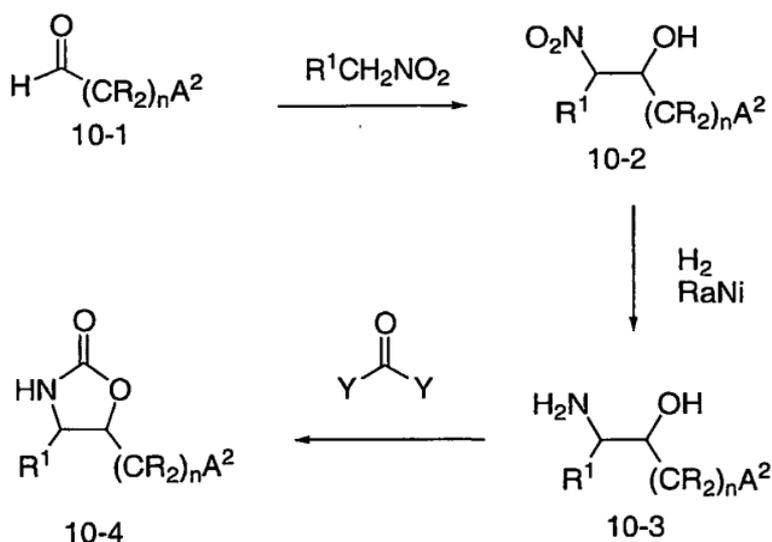


10 Los productos intermedios 9-3 y 9-4 usados en la presente invención en los que R^a, p, y A³ son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 9. Un bencilnitrilo 9-1 sustituido de forma apropiada preparado como se muestra en el Esquema 2 se puede calentar con una base tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico o similares en un alcohol acuoso apropiado tal como etanol, propanol o similares para proporcionar el ácido benzoico 9-2 sustituido de forma apropiada (véase: Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 1179-1180 (2001) y las referencias citadas en el mismo). Los ácidos benzoicos 9-2 se pueden reducir a los alcoholes bencílicos 9-3 con agentes reductores tales como borano en disolventes tales como tetrahydrofurano o similares (véase: Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 1549 (2001) y las referencias citadas en el mismo). De forma alternativa, 9-2 se puede esterificar mediante procedimientos conocidos incluyendo el tratamiento con trimetilsilildiazometano y reducir el éster resultante al alcohol 9-3 con LiAlH₄ o similares. Los productos intermedios 9-3 se pueden transformar en los bromuros de bencilo 9-4 usando reactivos tales como trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono en disolventes tales como diclorometano, dicloroetano o similares (véase: Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 518-519 (2001) y las referencias citadas en el mismo).

15

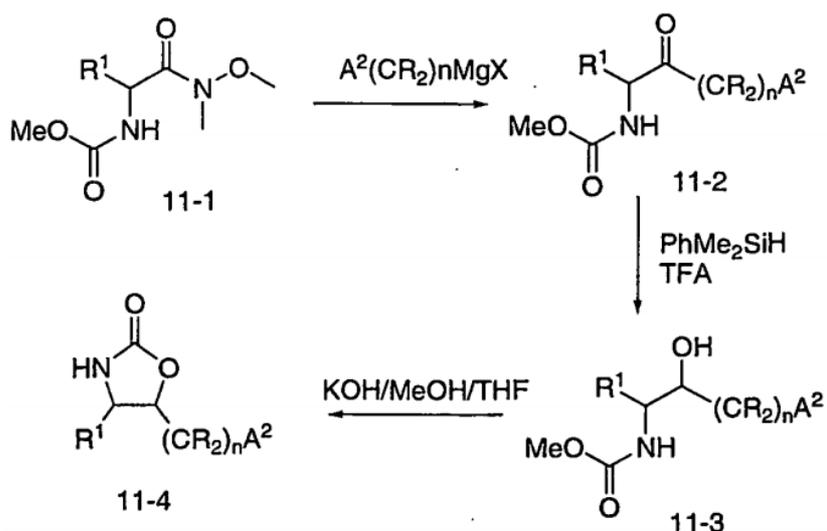
20

ESQUEMA 10



Los productos intermedios 10-4 de la presente invención en los que R, R¹, A², p, y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 10 a partir de un benzaldehído 10-1 sustituido de forma apropiada por condensación con un nitroalcano para proporcionar el nitroalcohol sustituido 10-2. Esta reacción se puede catalizar con bases acuosas tales como hidróxido sódico o similares en disolventes tales como etanol, metanol o similares. Los nitroalcoholes 10-2 se pueden reducir a los aminoalcoholes 10-3 con reactivos tales como níquel Raney, paladio sobre carbono activado u óxido de platino en presencia de gas hidrógeno y un ácido acuoso en disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o similares (véase: Langer, O., et al., Bioorg. Med. Chem., 2001,9, 677-694). Los aminoalcoholes 10-3 se pueden ciclar a las oxazolidinonas 10-4 usando reactivos tales como fosgeno (Y = Cl), trifosgeno (Y = OCl₃) o carbonil-diimidazol (Y = imidazol) con bases tales como trietilamina, diisopropiltilamina o similares en disolventes como diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxietano o similares.

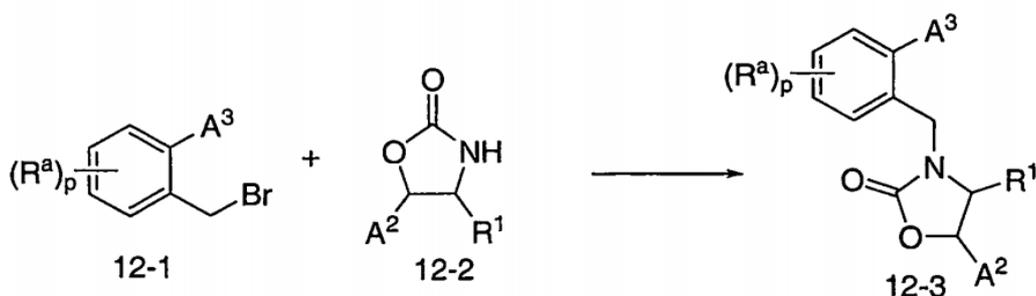
ESQUEMA 11



Los productos intermedios 11-4 de la presente invención en los que R, R¹, A², p y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en Esquema 11. El tratamiento de la N-carbamoyl-(N-metoxi-N-metil)amida de un aminoácido 11-1, que se puede obtener comercialmente o se puede preparar mediante procedimientos conocidos, con reactivo de Grignard u otro reactivo organometálico tal como organolitio proporciona la correspondiente cetona 11-2. La reducción de la cetona con borohidruro sódico o borohidruro de cinc en disolventes alcohólicos o THF o similares o con otros agentes reductores tales como fenildimetil

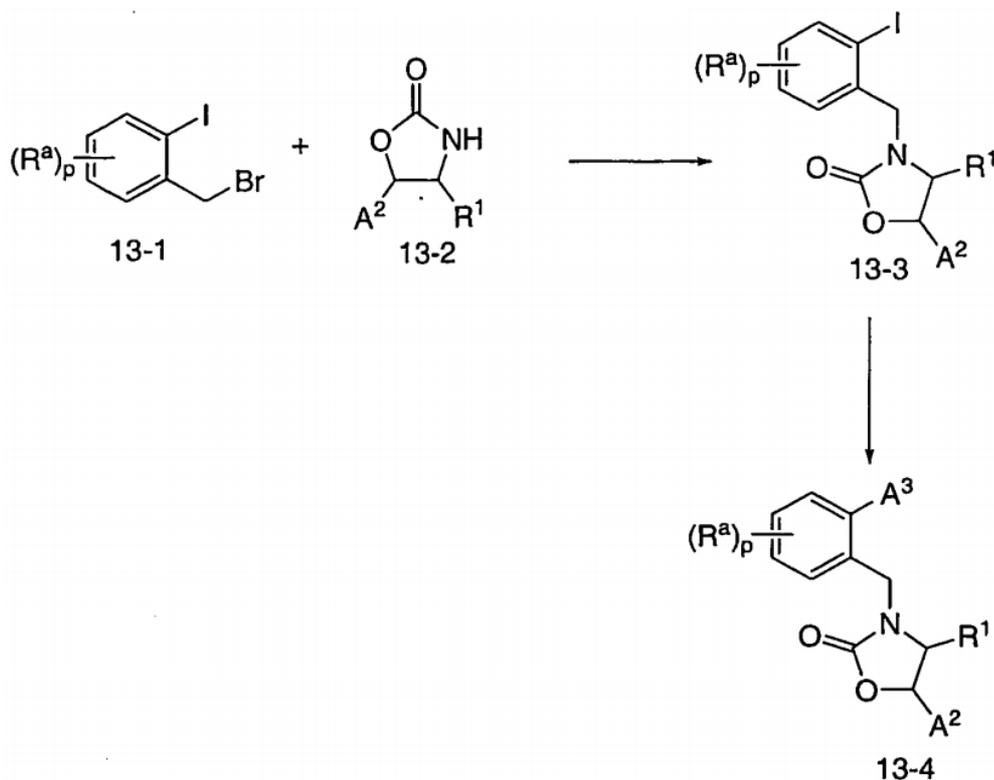
silano en THF proporciona el alcohol 11-3 que se puede ciclar a la oxazolidinona 11-4 tras el tratamiento con una base tal como KOH en disolventes tales como MeOH, EtOH o similares y THF, dioxano, dimetoxietano o similares.

ESQUEMA 12



5 Los compuestos 12-3 de la presente invención en los que R, R¹, R^a, A², A³, p y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 12. Las oxazolidinonas 12-2, preparadas como se muestra en los Esquemas 10 y 11, se pueden alquilar con los bromuros de bencilo 12-1 que se preparan como se muestra en el Esquema 9 usando bases tales como hexametildisilazida sódica o hidruro sódico en disolventes como tetrahidrofurano, dimetoxietano, éter dietílico, dimetilformamida, dimetilacetamida, o similares para proporcionar los productos 12-3.

ESQUEMA 13

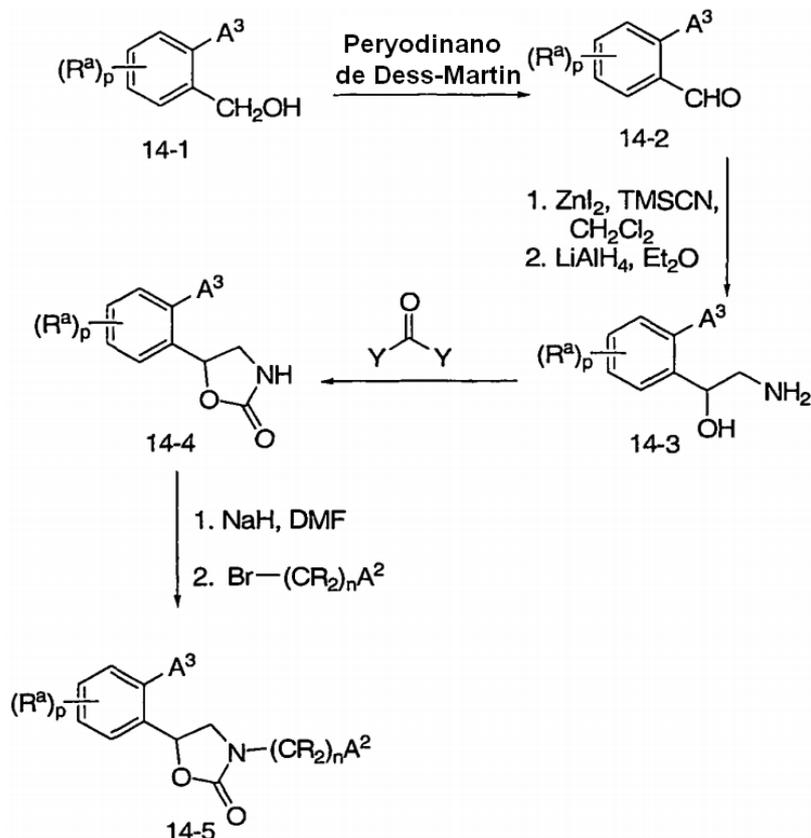


10 Los compuestos 13-4 de la presente invención en los que R, R¹, R^a, A², A³, p y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 13. Las oxazolidinonas 13-2, preparadas como se muestra en los Esquemas 10 y 11, se pueden alquilar con los bromuros de bencilo 13-1 que se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1 usando bases tales como hexametildisilazida sódica o hidruro sódico en disolventes como tetrahidrofurano, dimetoxietano, éter dietílico o similares para proporcionar los productos 13-3. Los compuestos 13-4 se preparan a continuación mediante una reacción de Suzuki o Stille o una variación de las mismas empleando el acoplamiento cruzado catalizado por paladio del yoduro 13-3 con un ácido aril o heteroaril borónico, un éster de aril o heteroaril boronato, o un aril o heteroaril trialquil estaño como se describe en Miyaua et al., Chem. Rev. 95, 2457 (1995) y en las referencias citadas en el mismo y como se describe en Smith, M. B. y March, J. "March's

15

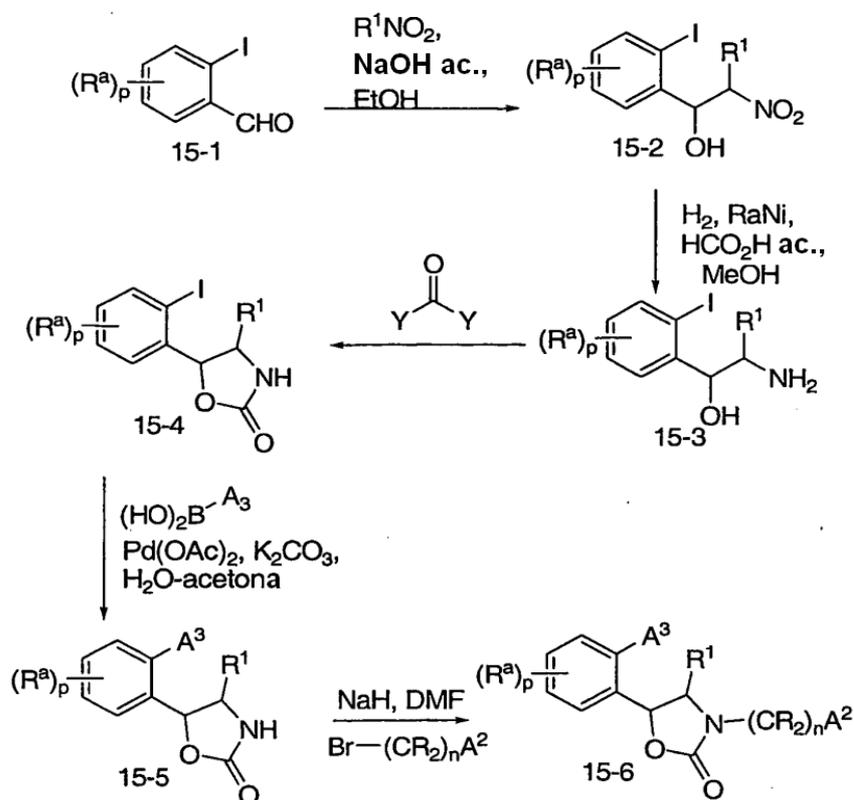
Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 868-869 (2001) y en las referencias citadas en el mismo.

ESQUEMA 14



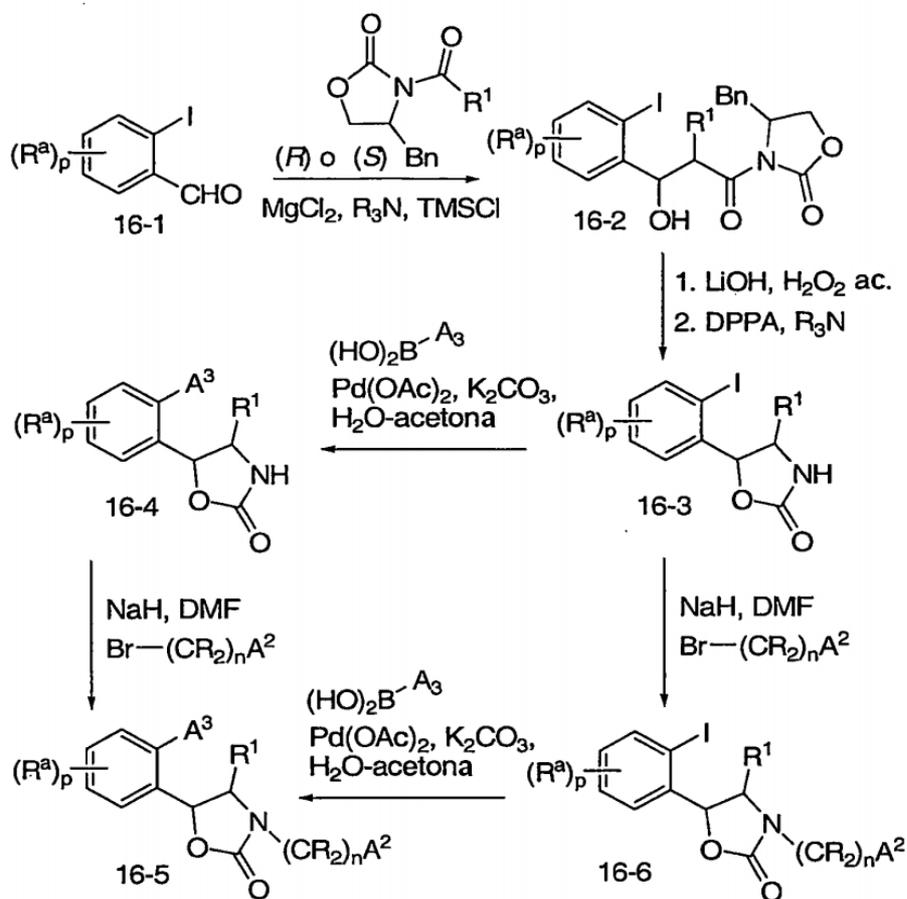
- 5 Los compuestos 14-5 de la presente invención en los que R, R^a, A², A³, p y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 14. Los alcoholes bencílicos 14-1 se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento perfilado en el Esquema 9. La reacción de 14-1 con peryodinano de Dess-Martin proporciona los correspondientes bencilaldehídos 14-2. También se pueden usar otros procedimientos para oxidar un grupo hidroxilo primario a un aldehído, por ejemplo, condiciones de oxidación de Swern, perrutenato de tetrapropilamonio, clorocromato de piridinio, trióxido de azufre-piridina, o similares.
- 10 Los 2-amino-1-feniletanoles 14-3 se pueden preparar a partir de 14-2 a través de la correspondiente cianohidrina sililada por tratamiento con cianuro de trimetilsililo y yoduro de cinc catalítico seguido de reducción con hidruro de litio y aluminio o agentes de reducción similares. De forma alternativa, los 2-amino-1-feniletanoles 14-3 se pueden preparar a partir de 14-2 a través de la correspondiente cianohidrina por tratamiento con cianuro potásico seguido de reducción.
- 15 Los 2-amino-1-feniletanoles 14-3 se pueden ciclar a las oxazolidinonas 14-4 usando reactivos tales como fosgeno (Y = Cl), trifosgeno (Y = OCl₃) o carbonil-diimidazol (Y = imidazol) con bases tales como trietilamina, diisopropilamina o similares en disolventes como diclorometano, dicloroetano, tetrahydrofurano, dimetoxietano o similares. Las oxazolidinonas 14-4 se pueden alquilar con bromuros de alquilo, heteroalquilo, arilo, o heteroarilo usando bases tales como hexametildisilazida sódica o hidruro sódico en disolventes como tetrahydrofurano, dimetoxietano, éter dietílico o similares para proporcionar los productos 14-5. Los productos enantioméricamente puros se pueden obtener mediante
- 20 cromatografía quiral.

ESQUEMA 15



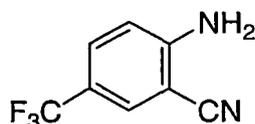
Los compuestos 15-6 de la presente invención en los que R, R¹, R^a, A², A³, p y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 15. Los aldehídos 15-1 se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento perfilado en el Esquema 1. La condensación de 15-1 con un nitroalcano proporciona los nitroalcoholes sustituidos 15-2. Esta reacción se puede catalizar con bases acuosas tales como hidróxido sódico o similares en disolventes tales como etanol, metanol, o similares. Los nitroalcoholes 15-2 se pueden reducir a los aminoalcoholes 15-3 con reductores tales como níquel Raney, paladio sobre carbono activado, óxido de platino en presencia de gas hidrógeno y un ácido acuoso en disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o similares (véase: Langer, O., et al., Bioorg. Med. Chem., 2001, 9, 677-694). Los aminoalcoholes 15-3 se pueden ciclar a las oxazolidinonas 15-4 usando reactivos tales como fosgeno (Y = Cl), trifosgeno (Y = OCCl₃) o carbonil-diimidazol (Y = imidazol) con bases tales como trietilamina, diisopropililamina o similares en disolventes como diclorometano, dicloroetano, tetrahydrofurano, dimetoxietano o similares. Las oxazolidinonas 15-5 se preparan mediante una reacción de Suzuki o Stille o una variación de las mismas empleando el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de los yoduros 15-4 con ácidos aril o heteroaril borónicos, ésteres de aril o heteroaril boronato, o compuestos de aril o heteroaril trialquil estaño sustituidos de forma apropiada como se describe en Miyaura et al., Chem. Rev. 95, 2457 (1995) y en las referencias citadas en el mismo, y como se describe en Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 868-869 (2001) y en las referencias citadas en el mismo. Las oxazolidinonas 15-5 se pueden alquilar con bromuros de alquilo, heteroalquilo, arilo, o heteroarilo usando bases tales como hexametildisilazida sódica o hidruro sódico en disolventes como tetrahydrofurano, dimetoxietano, éter dietílico o similares para proporcionar los productos 15-6. Los productos enantioméricamente puros se pueden obtener mediante cromatografía quiral.

ESQUEMA 16



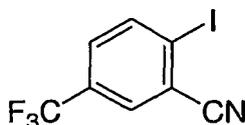
Los compuestos 16-5 de la presente invención en los que R, R¹, R^a, A², A³, p y n son como se definen en las reivindicaciones se pueden preparar como se muestra en el Esquema 16. Los aldehídos 16-1 se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento perfilado en el Esquema 1. La condensación de 16-1 con N-aciloxazolidinonas quirales proporciona los aductos de aldol 16-2, como se describe en Evans, D.A. et al., J. Am. Chem. Soc., 2002,124, 392-3. Las N-aciloxazolidinonas quirales se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar como se describe en Ager, D.J.; Allen, D.A.; Schaad, D.R. Synthesis 1996, 1283-5. Los compuestos 16-2 se pueden hidrolizar a los correspondientes ácidos y a continuación tratarse con difenilfosforazidato y una base de trialkilamina para efectuar una transposición de Curtius, proporcionando las oxazolidinonas quirales 16-3. Las oxazolidinonas 16-4 se preparan mediante una reacción de Suzuki o Stille o una variación de las mismas empleando el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de los yoduros 16-3 con ácidos aril o heteroaril borónicos, ésteres de aril o heteroaril boronato, o compuestos de aril o heteroaril trialkil estaño sustituidos de forma apropiada, como se describe en Miyaura et al., Chem. Rev. 95, 2457 (1995) y en las referencias citadas en el mismo, y como se describe en Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 868-869 (2001) y en las referencias citadas en el mismo. Las oxazolidinonas 16-4 se pueden alquilar con bromuros de alquilo, heteroalquilo, arilo, o heteroarilo usando bases tales como hexametildisilazida sódica o hidruro sódico en disolventes como tetrahydrofurano, dimetoxietano, éter dietílico o similares para proporcionar los productos 16-5. De forma alternativa, las oxazolidinonas 16-3 se alquilan con los bromuros apropiados para proporcionar los compuestos 16-6, que se someten a una reacción de Suzuki o Stille o una variación de las mismas con ácidos aril o heteroaril borónicos, ésteres de aril o heteroaril boronato, o compuestos de aril o heteroaril trialkil estaño sustituidos de forma apropiada para proporcionar los productos 16-5.

Ejemplo 1

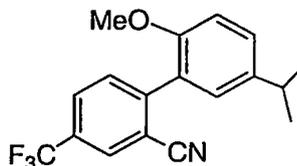


2-Amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo

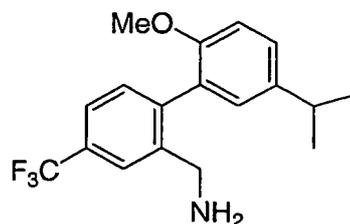
Se cargó un matraz de 2 l con 100 g (0,348 mol) de 4-amino-3-yodobenzotrifluoruro, 40 g de CuCN y 750 ml de DMF. La mezcla se calentó y a continuación se mantuvo a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió y se vertió en 3 l de agua conteniendo 300 ml de hidróxido de amonio concentrado. Se añadió a la mezcla 1 l de CH₂Cl₂. A continuación la mezcla se filtró a través de celita. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,5 l de éter y la solución resultante se lavó con hidróxido de amonio 1 N, bisulfito sódico acuoso, HCl acuoso 1 N y salmuera. La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró a través de un lecho de gel de sílice conteniendo una capa de MgSO₄ en la parte superior. El lecho se lavó con 5 l de éter. Las soluciones de éter se combinaron y se concentraron hasta 750 ml y se dejaron reposar a temperatura ambiente. Después de 2 días se recogieron los sólidos resultantes, se lavaron con hexanos y se secaron a presión reducida para proporcionar 2-amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,80 (s a, 2H).

Ejemplo 215 2-Yodo-5-(trifluorometil)benzonitrilo

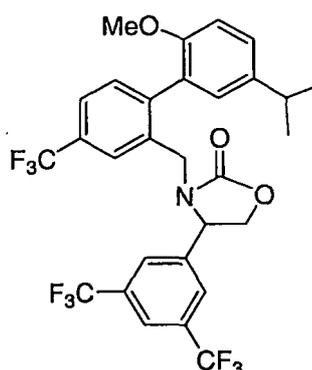
A una solución de 2-amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo (15,1 g) y diyodometano (24 ml) en acetonitrilo (150 ml) a 35 °C se añadió gota a gota nitrito de *t*-butilo (21 ml). La reacción se mantuvo a 30 - 35 °C durante la adición. La reacción se dejó envejecer durante 30 min y a continuación se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con éter y se lavó 2 veces con agua, 2 veces con bisulfito sódico acuoso, agua y a continuación salmuera. La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró a través de un lecho de gel de sílice y a continuación se concentró proporcionando 100 g de un aceite de color rojo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo secuencialmente con hexanos, 3:1 de hexanos/CH₂Cl₂ y 1:1 de hexanos/CH₂Cl₂ para proporcionar 2-yodo-5-(trifluorometil)benzonitrilo. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H).

25 **Ejemplo 3**5'-Isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo

A una solución de 2-yodo-5-(trifluorometil)benzonitrilo (2,0 g, 6,7 mmol) y ácido (5-isopropil-2-metoxifenil) borónico (1,6 g, 8,4 mmol) en dimetil etilenglicol (30,4 ml) se añadieron Na₂CO₃ 2 M (6,8 ml), etanol (9,6 ml), y agua (10 ml). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (774 mg, 0,67 mmol) y la solución se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 2 minutos. La solución se dividió a partes iguales en dos tubos de microondas de 40 ml. Cada tubo se desgasificó con nitrógeno durante 1 minuto, se cerró herméticamente, y se colocó en un reactor de microondas. Se ajustó la potencia a 200 W hasta que la temperatura alcanzó 150 °C y a continuación se mantuvo la temperatura a 150 °C durante 10 minutos. A continuación se enfriaron los tubos a temperatura ambiente, se combinaron, se vertieron en H₂O (50 ml), y se extrajeron con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida con 15% de CH₂Cl₂/hexanos proporcionó 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo en forma de un aceite de color amarillo claro. R_f = 0,65 (25% de EtOAc/hexanos). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 41-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanamina

5 Se disolvió 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo (996,2 mg, 3,12 mmol) en Et₂O (33 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota LAH (12,49 ml de una solución 1 M en Et₂O, 12,49 mmol) mediante una jeringa. Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación se interrumpió la reacción mediante la adición lenta gota a gota de 1,5 ml de H₂O (fuerte desprendimiento de gas), seguido de 1,5 ml de NaOH al 30%, y seguido de 3,0 ml de H₂O. El precipitado gelatinoso resultante se lavó con 5 x 20 ml de CH₂Cl₂; los lavados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 2% de MeOH/CH₂Cl₂ conteniendo 0,1% de Et₃N proporcionó 1-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanamina. R_f = 0,30 (10% de MeOH/CH₂Cl₂). LCMS = 324,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,77 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,66-3,74 (m, 5H), 2,91 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 54-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-onaEtapas A: [3,5-bis(trifluorometil)fenil](hidroxi)acetato de metilo

20 A una solución de ácido [3,5-bis(trifluorometil)fenil](hidroxi)acético (510 mg, 1,77 mmol) en benceno (10 ml) se añadió MeOH (1,5 ml) seguido de (trimetilsilil)diazometano (1,06 ml de una solución 2 M en hexanos, 2,12 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se interrumpió con varias gotas de HOAc (adición hasta que desaparece la coloración amarilla). La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida con 10 a 80% de EtOAc/hexanos para proporcionar [3,5-bis(trifluorometil)fenil](hidroxi)acetato de metilo. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,94 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (s a, 1H).

Etapas B: [3,5-bis(trifluorometil)fenil](bromo)acetato de metilo

25 Se disolvió [3,5-bis(trifluorometil)fenil](hidroxi)acetato de metilo (300 mg, 0,993 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió CBr₄ (659 mg, 1,986 mmol) seguido de PPh₃ (521 mg, 1,986 mmol). Después de 1 hora, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con 5% de EtOAc/hexanos para proporcionar [3,5-bis(trifluorometil)fenil](bromo)acetato de metilo. R_f = 0,24 (5% de EtOAc/hexanos). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,02 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Etapas C: [3,5-bis(trifluorometil)fenil]([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)acetato de metilo

35 A un matraz que contiene [3,5-bis(trifluorometil)fenil](bromo)acetato de metilo (237,7 mg, 0,651 mmol) se añadió 1-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanamina (102,1 mg, 0,316 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y a continuación se diluyó con EtOAc (50 ml). La solución

orgánica se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (5 a 15% de EtOAc/hexanos) proporcionó [3,5-bis(trifluorometil)fenil]([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)acetato de metilo. R_f = 0,33 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 608,4 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,76-7,79 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,54-3,70 (m, 8H), 2,87 (m, 1H), 1,21-1,23 (m, 6H).

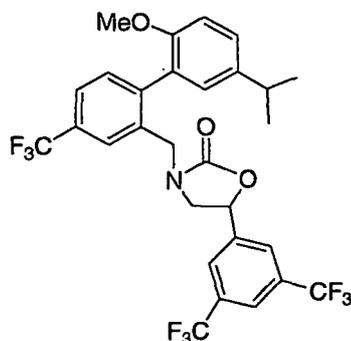
Etapa D: 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etanol

Se disolvió una solución de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)acetato de metilo (13,2 mg, 0,0217 mmol) en Et₂O (1,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota LAH (108,5 μl de una solución 1 M en LAH, 0,1085 mmol) mediante una jeringa. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se interrumpió la reacción mediante la adición de H₂O (100 μl) seguido de NaOH 1 N (100 μl), y seguido de H₂O (300 μl). El precipitado gelatinoso se lavó varias veces con CH₂Cl₂. Los lavados orgánicos se filtraron a través de un lecho de gel de sílice con un 2% de MeOH/CH₂Cl₂ y el filtrado se concentró. La purificación del residuo por PTLC con 25% de EtOAc/hexanos proporcionó 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etanol. R_f = 0,27 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 580,4 (M+1)⁺. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 3,43-3,76 (m, 9H), 2,86 (m, 1H), 1,90 (s a, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Etapa E: 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de fosgeno (21 μl de una solución al 20% en tolueno, 0,0535 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etanol (3,1 mg, 0,00535 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml), seguido de DIPEA (19 μl, 0,107 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se vertió en agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). El extracto orgánico se lavó con H₂O, NaHCO₃ saturado, y salmuera (5 ml cada uno). La fase orgánica se secó a continuación sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por PTLC para proporcionar 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,27 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 606,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 500 MHz) (Duplicado de algunos picos observados; atropisómeros presentes en proporción 1:1) δ 7,84 (s, 1H), 7,19-7,60 (m, 6H), 6,80-6,87 (m, 2H), 3,84-4,68 (m, 5H), 3,68 y 3,64 (2 singletes, 3H), 2,82 (m, 1H), 1,17-1,21 (m, 6H).

Ejemplo 6



5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa A: 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]oxirano

En un matraz seco se puso NaH (1,09 g de NaH al 60%, 27,27 mmol). Se añadió DMSO (90 ml) seguido de yoduro de trimetilsulfoxonio (7,0 g, 31,82 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos y a continuación se añadió 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (1,5 ml, 9,09 mmol) en forma de una solución en DMSO (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se vertió en hielo/agua (300 ml). La mezcla se extrajo con pentanos (3 x 150 ml). Los extractos de pentano se combinaron y se filtraron a través de un lecho corto de gel de sílice con un 10% de Et₂O/pentanos. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con 10% de Et₂O/pentanos para obtener 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]oxirano. R_f = 0,42 (10% de Et₂O/pentanos). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 7,82 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 3,99 (dd, J = 3,9, 2,5 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 5,2, 4,1 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 5,5, 2,5 Hz, 1H).

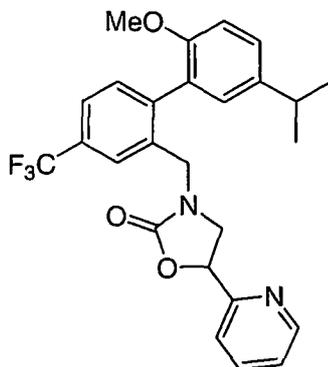
Etapa B: 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etanol

Una solución de 1-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanamina (300 mg, 0,929 mmol) y 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]oxirano (297 mg, 1,161 mmol) en 2-propanol (9 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La solución se concentró, y la purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 10 a 80% de EtOAc/hexanos proporcionó 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etanol. $R_f = 0,24$ (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 580,3 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,75-7,76 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,65-3,82 (m, 5H), 2,89 (m, 1H), 2,79 (dd, $J = 12,4, 3,0$ Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

10 Etapa C: 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etanol (31,9 mg, 0,0551 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (67 μ l, 0,386 mmol), seguido de trifosgeno (8,2 mg, 0,0276 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A continuación la reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (20% de EtOAc/hexanos) proporcionó 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,32$ (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 606,3 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 500 MHz) (atropisómeros presentes en proporción 1:1, duplicado de algunos picos) δ 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,4, 3,2$ Hz, 1H), 5,42-5,53 (m, 1H), 4,15-4,59 (m, 2H), 3,72 y 3,73 (2 singletes, 3H), 3,05-3,65 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 1,19-1,23 (m, 6H).

Se pudieron separar los 2 enantiómeros por HPLC quiral usando 15% de IPA/heptanos y una columna quiral AD.

Ejemplo 725 3-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-piridin-2-il-1,3-oxazolidin-2-onaEtapa A: 2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)-1-piridin-2-iletanol

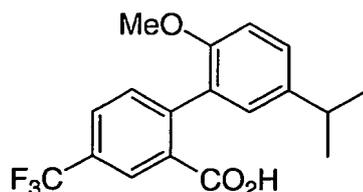
Una solución de 1-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanamina (300 mg, 0,929 mmol) y 2-oxiran-2-ilpiridina (640 mg) [preparada por reacción de 2-piridina carboxaldehído con NaH y yoduro de trimetilsulfoxonio en DMSO] en 2-propanol (9 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La solución se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con 50 a 100% de EtOAc/hexanos conteniendo 0,5% de Et₃N para proporcionar 2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)-1-piridin-2-iletanol. El análisis por LCMS mostró que el producto deseado estaba contaminado con varias impurezas minoritarias. Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación o análisis adicional.

35 Etapa B: (2-hidroxi-2-piridin-2-iletil){5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de bencilo

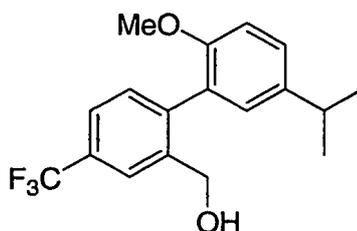
Una solución de (PhCH₂OCO)₂O (103 mg, 0,360 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadió mediante una cánula a una solución agitada de 2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)-1-piridin-2-iletanol (160 mg, 0,360 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 25 x 160 mm, gradiente de 0-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2-hidroxi-2-piridin-2-iletil){5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de bencilo. $R_f = 0,63$ (50% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 579,25; encontrado = 579,2 ($M+1$)⁺.

Etapa C: 3-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-piridin-2-il-1,3-oxazolidin-2-ona

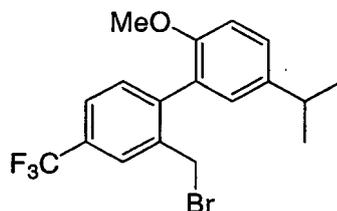
Una solución de bis(trimetilsilil)amida potásica (464 μ l de solución 0,5 M en tolueno, 0,232 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de (2-hidroxi-2-piridin-2-iletil)[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]carbamato de bencilo (134,3 mg, 0,232 mmol) en THF seco (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 25 x 160 mm, gradiente de 0-70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-piridin-2-il-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,58$ (50% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 471,19; encontrado = 471,2 (M+1)⁺.

10 **Ejemplo 8**Ácido 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carboxílico

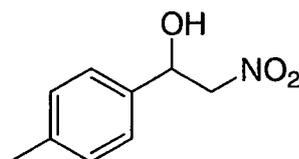
Una solución de 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo (727 mg, 2,28 mmol) y KOH (767 mg, 13,7 mmol) en H_2O (7,70 ml) e *i*-PrOH (11,55 ml) se sometió a irradiación de microondas (300W 130 $^{\circ}C$, 4 h) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el *i*-PrOH. La suspensión acuosa obtenida se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carboxamida. La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener ácido 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carboxílico en forma de un sólido incoloro. RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 8,1$, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,84 (septuplete, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Ejemplo 925 [5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanol

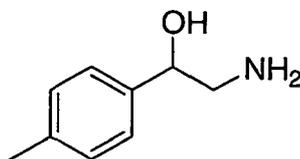
Una solución de borano en THF (1 M, 859 μ l, 0,859 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de ácido 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carboxílico y 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carboxamida (3:1, 96,8 mg, 0,286 mmol) en THF seco a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se interrumpió cuidadosamente con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 125 x 160 mm, gradiente de 0-30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar [5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanol en forma de un aceite incoloro. $R_f = 0,27$ (10% de EtOAc/hexanos). RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,89 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,0$, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,5$, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,5$, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,93 (septuplete, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 1,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Ejemplo 10**2-(Bromometil)-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenilo**

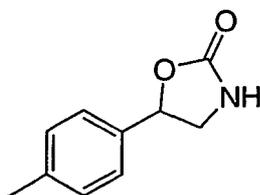
5 Se añadieron sucesivamente CBr_4 (112 mg, 0,211 mmol) y Ph_3P (55 mg, 0,211 mmol) a una solución agitada de [5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanol (57,1 mg, 0,176 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) a 0 °C en atmósfera de N_2 . La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener 2-(bromometil)-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenilo en forma de un aceite incoloro. $R_f = 0,95$ (20% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 387,05; encontrado = 387,0 ($\text{M}+1$)⁺.
 10 RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,83 (s a, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,5$, 1H), 4,45 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,94 (septuplete, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ejemplo 11**1-(4-Metilfenil)-2-nitroetanol**

15 Una solución agitada de 4-metilbenzaldehído (325 mg, 319 μl , 2,71 mmol) y nitrometano (531 μl , 9,89 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) a 0 °C se trató con NaOH ac. al 10 % (m/v) (1,14 ml, 2,84 mmol), se agitó durante 1 h y se trató con ácido acético ac. al 2% (m/v) (8,54 ml, 2,84 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(4-metilfenil)-2-nitroetanol en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,42 (dt, $J = 9,6, 3,3$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 13,3, 9,7$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 13,3, 3,1$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 3,7$, 1H), 2,36 (s, 3H).

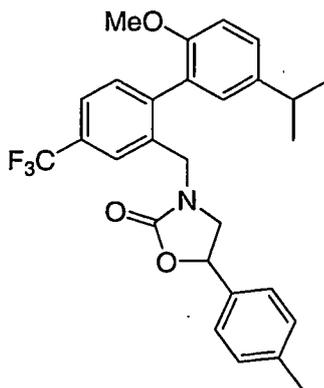
Ejemplo 12**2-Amino-1-(4-metilfenil)etanol**

25 Una suspensión de Pd al 10%/C (24 mg) en una solución de 1-(4-metilfenil)-2-nitroetanol (50 mg, 0,276 mmol) en EtOH absoluto (1 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente a una presión de 103 kPa de H_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de una fase de Celita y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-amino-1-(4-metilfenil)etanol en forma de un aceite. LCMS calc. = 152,10; encontrado = 152 ($\text{M}+1$)⁺. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,57 (dd, $J = 7,9, 3,9$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 12,7, 3,9$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 12,7, 7,9$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 13**5-(4-Metilfenil)-1,3-oxazolidin-2-ona**

5 Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (181 mg, 244 μ l, 1,40 mmol) y trifosgeno (138 mg, 0,466 mmol) a una solución agitada de 2-amino-1-(4-metilfenil)etanol (35,2 mg, 0,233 mmol) en CH_2Cl_2 seco (22 ml) a 0 $^\circ\text{C}$ en atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 1 h y a continuación se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 5 ml. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar

10 5-(4-metilfenil)-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,41 (50% de EtOAc/ hexanos). LCMS calc. = 178,08; encontrado = 178,1 ($\text{M}+1$) $^+$. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

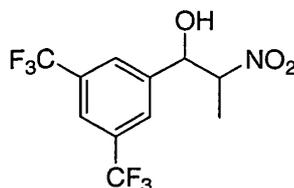
Ejemplo 14**3-[[5'-Isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-(4-metilfenil)-1,3-oxazolidin-2-ona**

15 Se añadió hidruro sódico (6,4 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,161 mmol) a una solución agitada de 5-(4-metilfenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (37,7 mg, 0,0973 mmol) en THF seco (1 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La reacción se agitó durante 30 min y se añadió una solución de

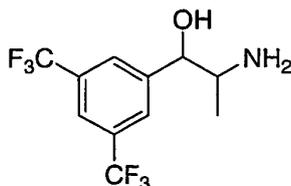
20 2-(bromometil)-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenilo (19,0 mg, 0,107 mmol) en THF seco (2 ml) mediante una cánula. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar

25 3-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-(4-metilfenil)-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un aceite incoloro. R_f = 0,37 (20% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 484,21; encontrado = 484,2 ($\text{M}+1$) $^+$. RMN ^1H (benceno- d_6 , 500 MHz, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,76 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95-6,86 (m, 5H), 6,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 8,0 Hz, 0,5H), 4,70 (t, J = 8,0 Hz, 0,5H), 4,50 (d, J = 15,7 Hz, 0,5H), 4,42 (d, J = 15,7 Hz, 0,5H), 4,25 (d, J = 15,7 Hz, 0,5H), 4,11 (d, J = 15,7 Hz, 0,5H), 3,26 (s, 1,5H), 3,21 (s, 1,5H), 2,81 (t, J = 8,6 Hz, 0,5H), 2,76 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 8,6 Hz, 0,5H), 2,55 (t, J = 8,6 Hz, 0,5H), 2,53 (t, J = 8,6 Hz, 0,5H), 2,04 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

30

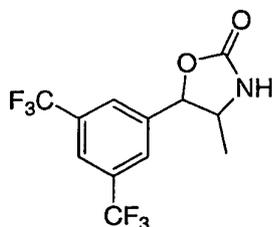
Ejemplo 151-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-2-nitropropan-1-ol

5 Una solución agitada de 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 4,13 mmol) y nitroetano (1,13 g, 1,08 ml, 15,1 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) a 0 °C se trató con NaOH ac. al 10% (m/v) (1,73 ml, 4,34 mmol), se agitó durante 1 h y se trató con ácido acético ac. al 2% (m/v) (13,0 ml, 4,32 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla 1,5:1 de *treo*- y *eritro*-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-nitropropan-1-ol en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) diastereoisómero *treo*: δ 7,88 (s a, 1H), 7,86 (s a, 2H), 5,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,77 (dc, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 3,03 (s a, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H), diastereoisómero *eritro*: δ 7,90 (s a, 1H), 7,86 (s a, 2H), 5,59 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,72 (dc, J = 3,2, 6,9 Hz, 1H), 3,03 (s a, 1H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 16

15 2-Amino-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propan-1-ol

Una suspensión de níquel Raney (50 mg) se agitó en una solución de una mezcla 1,5:1 de *treo*- y *eritro*-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-nitropropan-1-ol (50 mg, 0,158 mmol) en HCO₂H acuoso al 30% (v/v) (0,75 ml) y MeOH (10 ml) durante una noche a temperatura ambiente a una presión de 103 kPa de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celita y el filtrado se concentró al vacío para retirar el MeOH. La suspensión acuosa se ajustó a pH 9-10 con NH₄OH ac. al 28%, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla de *treo*- y *eritro*-2-amino-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propan-1-ol en forma de un sólido incoloro. LCMS calc. = 288,08; encontrado = 288,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) diastereoisómero *treo*: δ 7,79 (s a, 3H), 4,35 (s a, 1H), 3,25 (s a, 1H), 2,59 (s a, 3H), 0,86 (d, J = 6,1 Hz, 3H), diastereoisómero *eritro*: δ 7,79 (s a, 3H), 4,71 (s a, 1H), 3,00 (s a, 1H), 2,59 (s a, 3H), 1,06 (d, J = 5,0 Hz, 3H).

Ejemplo 175-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

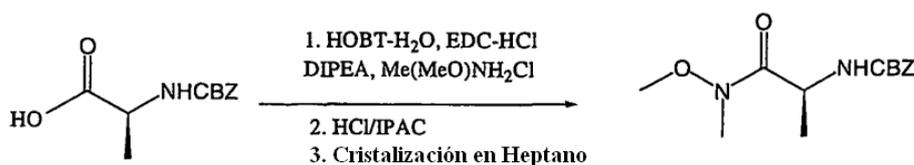
30 Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (106 mg, 142 μl, 0,817 mmol) y trifosgeno (20,2 mg, 0,068 mmol) a una solución agitada de 2-amino-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propan-1-ol (39,1 mg, 0,136 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 5 ml. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto.

Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar *treo*-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (17,5 mg) y *eritro*-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (14,4 mg) en forma de unos sólidos incoloros. Diastereoisómero *treo*: $R_f = 0,63$ (50% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 314,06; encontrado = 314,1 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 7,90 (s a, 1H), 7,83 (s a, 2H), 6,71 (s a, 1H), 5,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,86 (quintuplete a, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,48 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H). Este compuesto se separó en sus enantiómeros (4R,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona y (4S,5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona usando HPLC quiral (columna AS, 20 x 250 mm, 20% de *i*-PrOH en heptano). Diastereoisómero *eritro*: $R_f = 0,38$ (50% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 314,06; encontrado = 314,1 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 7,90 (s a, 1H), 7,79 (s a, 2H), 5,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,31 (quintuplete a, $J = 7,0$ Hz, 1H), 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H). Este compuesto se separó en sus dos enantiómeros (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona y (4R,5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona usando HPLC quiral (columna AS, 20 x 250 mm, 15% de *i*-PrOH en heptano).

15 Síntesis quiral de (4S,5R)-5-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

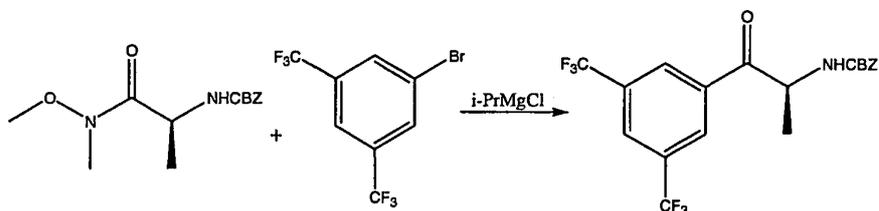
Este producto intermedio se puede preparar directamente a partir del material de partida quiral CBZ-L-alanina mediante la ruta de 3 etapas mostrada a continuación. El compuesto (4R,5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona se puede preparar mediante una ruta análoga partiendo de CBZ-D-alanina.

Etapa 1



Se cargaron CBZ-L-alanina (6,5 kg, 28,5 mol), hidrato de HOBT (4,8 kg, 34,8 mol), sal de HCl de amina de Weinreb (3,4 kg, 36,2 mol) y THF (32 l) en un matraz limpio en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría a 0-10 °C y a continuación se añade lentamente DIPEA (12,4 l) a una temperatura inferior a 25 °C. A continuación se añade lentamente EDC-HCl (7 kg, 36,2 mol) con refrigeración a 15 - 25 °C. La suspensión se deja envejecer durante una noche a 20 - 25 °C. A continuación la mezcla se enfría a 0 - 10 °C y se añade lentamente HCl 3 N (12 l). A continuación se añade IPAC (32 l) y se separan las fases. La fase orgánica se lava una vez con HCl (13 l) y dos veces con NaHCO₃ al 8% (13 l) (Precaución: Formación de espuma). A continuación se concentra la fase orgánica al vacío hasta aproximadamente 15 l a 50 °C. La solución clara se enfría lentamente a temperatura ambiente, dejando que el producto cristalice. A continuación se añade lentamente en heptano (70 l). La suspensión se filtra, se lava con heptano (18 l), y se seca a temperatura ambiente sobre el recipiente del filtro. Se obtiene producto con ee > 99,9% medido mediante HPLC quiral.

Etapa 2



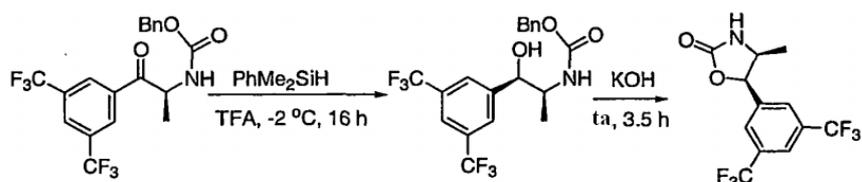
La amida de Weinreb de la Etapa 1 (6 kg, 22,5 mol) y 3,5-bis(trifluorometil)bromobenceno (4,85 l, 28,1 mol) se disuelven en THF anhidro (24 l). La solución se purga con nitrógeno para retirar el oxígeno. En este punto el contenido de agua debería ser < 500 ppm. Si fuera necesario se puede realizar una destilación atmosférica para retirar azeotrópicamente el agua. La solución se enfría a -10 °C y se añade lentamente (2 horas) *iso*-PrMgCl en THF (56,4 mol) a la reacción mediante un embudo de adición, manteniendo una temperatura de reacción ≤ -5 °C. La solución se deja calentar a 20 °C y se deja envejecer durante una noche a 20 °C, hasta que la amida es < 0,5 LCAP. La reacción se enfría a continuación a -10 °C en atmósfera de nitrógeno y se interrumpe lentamente durante 2 horas en HCl 5 N (14 l) que se mantiene a 0-5 °C. Se añade MTBE (12 l) y la mezcla bifásica se agita durante 5 min. Después de calentar a 20-25 °C, se deja reposar durante 30 min, y a continuación se separan las fases. La fase orgánica se lavó con agua dos veces (12 l).

La fase orgánica se transfiere al vacío a través de un filtro PTFE en línea de 1 micrón a un matraz de destilación y a

continuación se concentra hasta 12 l al vacío (temperatura interna < 40 °C) a un volumen agitado mínimo. A continuación la solución se seca azeotrópicamente con tolueno y se toma de nuevo a un volumen agitado mínimo. La solución se usa directamente en la siguiente etapa.

- 5 Si se desea un producto sólido, se añade heptano a la fase orgánica después de haberse concentrado a un volumen agitado mínimo. La destilación continúa al vacío a 40-55 °C hasta que el volumen final es 40 l. La solución se enfría a 35-37 °C, se siembra (0,5%, 30 g) y a continuación se deja envejecer durante 30 min para permitir que crezca el semillero completo. La suspensión se enfría a 10 °C durante 2-3 h. A continuación se filtra la suspensión, se lava con heptano a 5 °C (18 l), y se deja que se seque completamente en el recipiente del filtro usando vacío/arrastre de nitrógeno durante una noche. Se obtiene el sólido seco con ee > 99,9%. La amida se puede recrystalizar a partir de heptano lineal si la pureza óptica no es suficiente.

Etapa 3



- 15 Se añade TFA (9 l) a un reactor Buchi de 100 l en atmósfera inerte y se enfría a -5 °C. El producto de cetona de la Etapa 2 (5,50 kg, 13,1 mol) se añade en forma sólida seguido de un aclarado con TFA (2 l). La solución se enfría a -5 °C y se agita hasta que se disuelve todo el sólido. Se añade lentamente el silano (2,18 kg, 15,7 mol) durante 1 h (en dos porciones) mientras se mantiene la temperatura < 0 °C. Se deja envejecer la reacción de -2 a -6 °C durante 15-20 h, momento en el que LC revela que queda < 2% de la cetona. Se prepara una solución de KOH al 50% p/p por adición de 13,6 kg de gránulos de KOH (87% en peso) lentamente a 10 l de agua mientras se mantiene la disolución altamente exotérmica a una temperatura < 30 °C. La solución se almacena en un refrigerador.
- 20 La reacción se interrumpe con 2 l de la solución de KOH al 50% p/p con agitación vigorosa y refrigeración, manteniendo la temperatura a ~ 20 °C. Se añade THF frío (16,5 l, almacenado previamente en un congelador), seguido de la adición lenta de la solución restante de KOH (13,7 l), seguido de un aclarado con 2 l de agua mientras se mantiene una temperatura < 20 °C. Después de la adición completa de KOH, la reacción se deja envejecer a temperatura ambiente. La reacción se interrumpe después de 3 h con 27,5 l de IPAC y 20 l de NaCl ac. al 20% p/v.
- 25 Se separan las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se lava con 26 l de NaCl ac. al 20% p/v, a continuación con 36 l agua, a continuación con 31 l de HCl 0,5 N, y finalmente con 32 l de agua. La fase orgánica se concentra hasta 10 l. Se añade heptano (20 l), produciendo cristales. La fase orgánica se concentra hasta 10 l. Se añade nuevamente heptano (20 l), y la fase orgánica se concentra hasta 10 l. Se añade heptano (22 l) y la suspensión se deja envejecer a ta. El sólido se filtra y se lava con 24 l de heptano. Se obtiene un producto sólido (98,8% de pureza, ee > 99,95%, según LC). A continuación el sólido se disuelve de nuevo en 12,5 l de MeOH (endotérmico). A ta, se añaden 3 l de agua, y la mezcla se deja envejecer para que comience la cristalización. Se añade agua (9,5 l) durante ~ 60 min a ta. Después de envejecer durante 60 min, la suspensión se filtra y el sólido se lava con 5 l de MeOH/agua (1/1,5), 5 l de MeOH/agua (1/4) y a continuación 4 l de agua. El producto sólido se seca a 50 °C al vacío (99,9% de pureza según LC, ee > 99,95%).
- 35 La reacción de la Etapa 3 también se puede realizar usando Al(O-i-Pr)₃ como agente reductor. Por ejemplo, la cetona (6 kg) se calienta a 50 °C con 0,3 eq. de Al(O-i-Pr)₃ (790 g) en 12 l de IPA y 18 l de tolueno durante 15,5 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente, y se añaden lentamente gránulos sólidos de KOH (1,35 kg) con agitación vigorosa, mientras se mantiene una temperatura < 25 °C. Después de aproximadamente 2 horas, cuando los datos de HPLC muestran una ciclación > 99,5%, se añaden 33 l de una solución de HCl 1 N para interrumpir la reacción, que se mantiene a una temperatura < 25 °C. Si se forma una fase de desperdicios sólidos, se debería eliminar por filtración para mejorar el exceso enantiomérico. A continuación se lava a la fase orgánica con 36 l de HCl 0,5N, a continuación con 6 l de IPA combinado con 45 l de agua, y finalmente con 6 l de IPA combinado con 36 l de agua. La fase orgánica se transfiere a través de un filtro en línea. Se cambia el disolvente a heptano (el volumen objetivo es 42 l) a ~ 40 °C hasta que queda < 2% en volumen de tolueno. El envejecimiento a ta durante 2 h proporcional producto sólido.

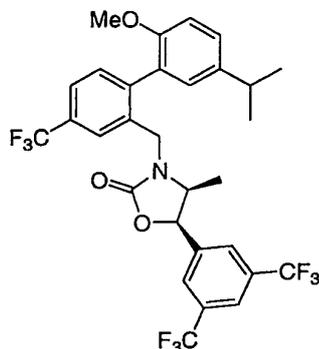
45 Procedimiento de HPLC para los ensayos usados en la Etapa 3:

Columna Ace-C8 250 x 4,6 mm A: MeCN; B: 0,1% de H₃PO₄ en H₂O;

Gradiente: 5A:95B a 0 min hasta 95A:5B a 9 min; se mantiene 95A:5B hasta 13 min; se vuelve a 5A:95B a 13-15 min.

Condiciones: 35 °C, 1,5 ml/min, 210 nm

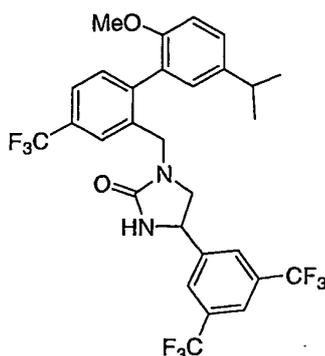
Ejemplo 18



eritro-5-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 Se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (172 μ l de una solución 1 M en THF, 0,172 mmol) a una solución agitada de *eritro-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona* (50 mg, 0,129 mmol) en THF seco (1 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 15 min y se añadió una solución de 2-(bromometil)-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenilo (27,0 mg, 0,0861 mmol) en THF seco (2 ml) mediante una cánula. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar *eritro-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona* en forma de un aceite incoloro. R_f = 0,64 (20% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 620,18; encontrado = 620,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (benceno-d₆, 600 MHz, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,94 (s, 0,5H), 7,72 (s, 0,5H), 7,64 (s, 0,5H), 7,63 (s, 0,5H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,95 (d, J = 2,1 Hz, 0,5H), 6,86 (d, J = 1,7 Hz, 0,5H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H), 4,99 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 4,93 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 4,73 (d, J = 7,9 Hz, 0,5H), 4,61 (d, J = 7,9 Hz, 0,5H), 3,88 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 3,82 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 3,35 (s, 1,5H), 3,24 (s, 1,5H), 3,05 (septuplete, J = 6,9 Hz, 0,5H), 3,01 (septuplete, J = 6,9 Hz, 0,5H), 2,75 (m, 1H), 1,19 (dd, J = 6,9, 2,7 Hz, 3H), 1,17 (dd, J = 10,9, 6,9 Hz, 3H), -0,18 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), -0,33 (t, J = 6,4 Hz, 1,5H). Este compuesto se separó en sus dos enantiómeros (4R,5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona y (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona usando HPLC quiral (columna AD, 20 x 250 mm, 3% de *i*-PrOH en heptano).

Ejemplo 19



- 25 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]imidazolidin-2-ona.

Etapa A: {2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietil}{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de *tert*-butilo

- 30 A una solución de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etanol (Ejemplo 6, Etapa B, 325,0 mg, 0,561 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió BOC₂O (122 mg, 0,561 mmol) y DIPEA (98 μ l, 0,561 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 horas, se añadieron cantidades adicionales de BOC₂O (50 mg, 0,229 mmol) y DIPEA (50 μ l, 0,287 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación la reacción se concentró hasta 2 ml, se diluyó con hexanos (8 ml) y se purificó por cromatografía ultrarrápida con 10 a 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar

{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietil}{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de *tert*-butilo. $R_f = 0,38$ (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 580,3 (M+1-BOC)⁺. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ 7,78 (s, 1H), 7,54-7,67 (m, 4H), 7,23-7,33 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 2H), 3,15-4,82 (m, 9H), 2,87 (m, 1H), 1,19-1,43 (m, 15H).

Etapa B: Metanosulfonato de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-((*tert*-butoxicarbonil){[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}amino)etilo

5 A una solución de {2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietil}{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de *tert*-butilo (350,1 mg, 0,516 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió DIPEA (450 μ l, 2,58 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió MsCl (100 μ l, 1,29 mmol). Después de 45 minutos de agitación a 0 °C, la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (25 ml), salmuera (25 ml), HCl 1 N (25 ml), y salmuera (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice con 25% de EtOAc/hexanos y se concentró. El producto, metanosulfonato de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-((*tert*-butoxicarbonil){[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}amino)etilo, se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin caracterización adicional. $R_f = 0,33$ (25% de EtOAc/hexanos).

Etapa C: {2-azido-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de *tert*-butilo

15 El metanosulfonato de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-((*tert*-butoxicarbonil){[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}amino)etilo de la etapa anterior se disolvió en DMPU (15 ml) y se trató con NaN₃ (140 mg, 2,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después se diluyó con EtOAc (75 ml). La solución se lavó con H₂O (5 x 40 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó con 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar {2-azido-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de *tert*-butilo. $R_f = 0,52$ (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 605,3 (M+1-BOC)⁺. RMN ¹H (C₆D₆, 500 MHz, 70 °C) δ 7,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01-7,11 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,22-4,69 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,61-3,16 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,13-1,18 (m, 6H).

Etapa D: mezcla de {2-amino-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de *tert*-butilo y [1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-(([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etil]carbamato de *tert*-butilo

25 A una solución de {2-azido-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,426 mmol) en EtOAc (15 ml) se añadió Pd al 10% sobre C (100 mg). La reacción se puso en atmósfera H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. En este momento la reacción se completó para obtener una mezcla de dos productos, {2-amino-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de *tert*-butilo y [1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-(([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etil]carbamato de *tert*-butilo. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar la mezcla del producto. LCMS = 679,3 (M+1)⁺. Los productos usaron en la siguiente reacción sin purificación o caracterización adicional.

Etapa E: 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N²-{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}etano-1,2-diamina

40 A una solución de 283,5 mg (0,418 mmol) de la mezcla de {2-amino-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de *tert*-butilo y [1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-(([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etil]carbamato de *tert*-butilo en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió TFA (1,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y a continuación se vertió en NaOH 1 N (50 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 5 a 10% de MeOH/CH₂Cl₂ proporcionó 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N²-{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}etano-1,2-diamina. $R_f = 0,46$ (10% de MeOH/CH₂Cl₂). LCMS = 579,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ 7,83 (s, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,59-3,76 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,67 (dd, $J = 11,9, 4,3$ Hz, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

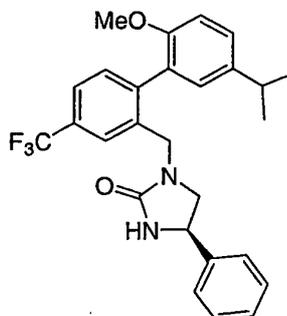
Etapa F: 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}imidazolidin-2-ona

50 Una solución de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N²-{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}etano-1,2-diamina (125,2 mg, 0,217 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió DIPEA (227 μ l, 1,30 mmol). A continuación se añadió trifosgeno (32,2 mg, 0,109 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos y a continuación se vertió en NaHCO₃ saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con un 40% de EtOAc/hexanos para proporcionar 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}imidazolidin-2-ona. $R_f = 0,22$ (40% de EtOAc/hexano). LCMS = 605,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) (atropisómeros presentes en proporción 1:1; duplicado de algunos picos observados) δ 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (d,

$J = 8,3$ Hz, 1H), 5,33 y 5,24 (2 singletes, 1H), 4,80-4,88 (m, 1H), 4,00-4,61 (m, 2H), 3,72 y 3,70 (2 singletes, 3H), 3,55-3,59 (m, 1H), 2,83-2,93 (m, 2H), 1,17-1,23 (m, 6H).

Se pudieron separar los dos enantiómeros de este compuesto usando una columna quiral AD con un 5% de IPA/heptanos.

5 Ejemplo 20



(4R)-1-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-fenilimidazolidin-2-ona

Etapa A: [(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de (2R)-2-amino-2-feniletanol (400 mg, 2,91 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió BOC_2O (636 mg, 2,91 mmol) y DIPEA (507 μl , 2,91 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con H_2O , salmuera, HCl 1 N, salmuera, NaHCO_3 saturado, y salmuera (25 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con un 50% de EtOAc/hexanos proporcionó [(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]carbamato de *tert*-butilo. $R_f = 0,23$ (40% de EtOAc/hexano). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7,27-7,37 (m, 5H), 5,27 (s a, 1H), 4,78 (s a, 1H), 3,83 (s a, 2H), 2,46 (s a, 1H), 1,44 (s a, 9H).

Etapa B: [(1R)-2-oxo-1-feniletil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de [(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,844 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se añadió peryodinano de Dess-Martin (447 mg, 1,05 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se diluyó la reacción con EtOAc (75 ml) y se lavó rápidamente con K_2CO_3 al 10% (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación del residuo en una columna corta de gel de sílice con un 50% de EtOAc/hexanos proporcionó [(1R)-2-oxo-1-feniletil]carbamato de *tert*-butilo. RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) (observado un confórmero mayoritario y uno minoritario. Se proporcionan los datos para el confórmero mayoritario) δ 9,53 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H), 5,80 (s a, 1H), 5,31 (m, 1H), 1,42 (s, 9H). Este material se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

Etapa C: [(1R)-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino]-1-feniletil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de [(1R)-2-oxo-1-feniletil]carbamato de *tert*-butilo (113,8 mg, 0,484 mmol) en MeOH (7 ml) se añadió 1-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanamina (98 mg, 0,303 mmol), seguido de NaCNBH_3 (30 mg, 0,477 mmol) y HOAc (2 gotas). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (75 ml), y se lavó con NaOH 1 N (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 5 a 25% de EtOAc/hexanos proporcionó [(1R)-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino]-1-feniletil]carbamato de *tert*-butilo. $R_f = 0,30$ (25% de EtOAc/hexano). LCMS = 543,4 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapa D: (1R)- N^2 -{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}-1-feniletano-1,2-diamina

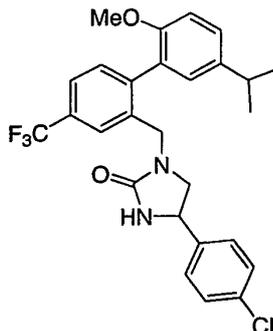
A una solución de [(1R)-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino]-1-feniletil]carbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0,277 mmol) conteniendo impurezas minoritarias en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se vertió en NaOH 1 N (25 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo resultante por cromatografía ultrarrápida con 0 a 10% de MeOH/ CH_2Cl_2 proporcionó (1R)- N^2 -{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}-1-feniletano-1,2-diamina. $R_f = 0,27$ (10% de MeOH/ CH_2Cl_2). LCMS = 443,4 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapa E: (4R)-1-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-fenilimidazolidin-2-ona.

Una solución de (1R)- N^2 -{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}-1-feniletano-1,2-diamina (96,0 mg, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se enfrió a 0°C y se añadió DIPEA (230 μl , 1,32 mmol) seguido de trifosgeno (32,6 mg,

0,11 mmol). Después de 45 minutos, la reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (25 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (75 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 10 a 60% de EtOAc/hexanos proporcionó (4R)-1-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-fenilimidazolidin-2-ona. El enantiómero minoritario se retiró por HPLC quiral usando una columna quiral AD y un 15% de IPA/heptanos para proporcionar el producto enantioméricamente puro. R_f = 0,16 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 469,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) (atropisómeros presentes en proporción 1:1, duplicado de algunos picos observados) δ 7,65 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21-7,36 (m, 7H), 6,87-6,94 (m, 2H), 4,65-4,77 (m, 2H), 4,10-4,49 (m, 2H), 3,71 y 3,72 (2 singletes, 3H), 3,49-3,53 (m, 1H), 2,94-2,97 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 1,19-1,24 (m, 6H).

10 Ejemplo 21



4-(4-clorofenil)-1-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)imidazolidin-2-ona

Etapas A: 1-(4-clorofenil)-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etanol

Una solución de 1-[5'-isopropil-2'-metoxi-5-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanamina (300 mg, 1,1 mmol) y 2-(4-clorofenil)oxirano (143 μl, 1,2 mmol) en alcohol isopropílico (10,5 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida con 5% a 80% de EtOAc/hexanos para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etanol. R_f = 0,37 (50% de EtOAc/hexanos). LCMS = 478,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33-7,19 (m, 6H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,77-3,62 (m, 5H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapas B: [2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil]([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)carbamato de bencilo

A una solución de 1-(4-clorofenil)-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)amino)etanol (40 mg, 0,08 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió dicarbonato de dibencilo (24 mg, 0,08 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se vertió en H₂O (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 5% a 60% de EtOAc/hexanos proporcionó [2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil]([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)carbamato de bencilo. R_f = 0,20 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 612,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (C₆D₆, 600 MHz, picos ensanchados y/o duplicados; rotámeros y/o atropisómeros presentes) δ 7,98-6,45 (m, 15H), 5,00-3,46 (m, 6H), 3,20-2,96 (m, 5H), 2,72 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 6H).

Etapas C: 2-azido-2-(4-clorofenil)etil]([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)carbamato de bencilo

Una solución de [2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil]([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)carbamato de bencilo (44 mg, 0,07 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (63 μl, 0,36 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (14 μl, 0,18 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se vertió en NaHCO₃ saturado (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en DMPU (6 ml) y se añadió azida sódica (12 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se vertió en H₂O (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con un 25% de EtOAc/hexanos proporcionó [2-azido-2-(4-clorofenil)etil]([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)carbamato de bencilo. R_f = 0,66 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 637,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (C₆D₆, 600 MHz, picos duplicados; rotámeros y/o atropisómeros presentes) δ 8,03-6,52 (m, 15 H), 5,00-5,08 (m, 2H), 4,76-4,12 (m, 3H), 3,28-2,86 (m, 5H), 2,77 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 6H).

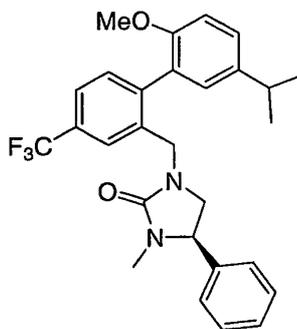
45

Etapa D: [2-amino-2-(4-clorofenil)etil][{5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de bencilo

5 A una solución de [2-azido-2-(4-clorofenil)etil][{5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de bencilo (30 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml) se añadió PtO₂ (8 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celita con EtOAc al 100% y el filtrado se concentró para proporcionar [2-amino-2-(4-clorofenil)etil][{5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de bencilo en bruto. R_f = 0,66 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 611,3 (M+1)⁺.

Etapa E: 4-(4-clorofenil)-1-{{5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil}imidazolidin-2-ona

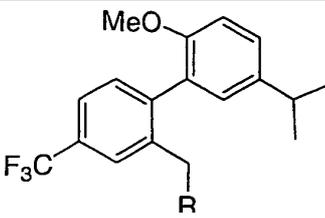
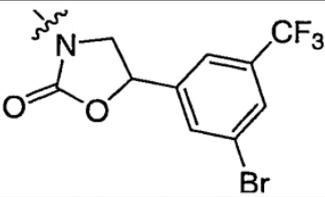
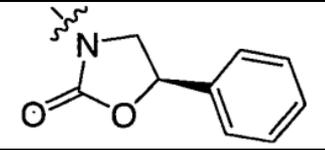
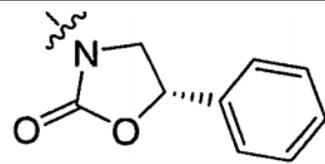
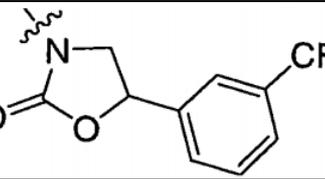
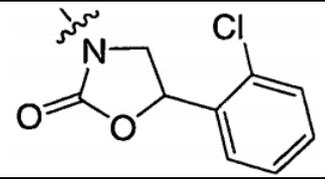
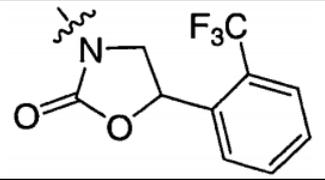
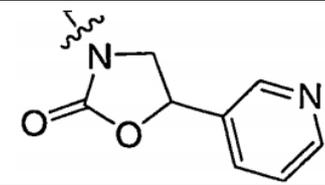
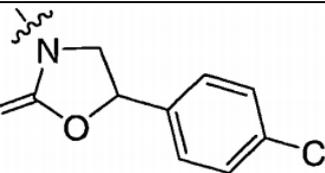
10 A una solución de [2-amino-2-(4-clorofenil)etil][{5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}carbamato de bencilo (30 mg, 0,05 mmol) en THF (2 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida potásica (295 µl de una solución 0,5 M en tolueno, 0,147 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se interrumpió con NH₄Cl saturado (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (25 ml) y la fase orgánica se lavó con H₂O (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 5% a 60% de EtOAc/hexanos proporcionó 4-(4-clorofenil)-1-{{5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil}imidazolidin-2-ona. R_f = 0,46 (5% de MeOH/CH₂Cl₂). LCMS = 503,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (C₆D₆, 600 MHz, atropisómeros observados; duplicado de picos.) δ 7,90-7,03 (m, 6H), 6,89-6,20 (m, 4H), 4,69-3,88 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,88-2,30 (m, 3H), 1,18-1,13 (m, 6H).

Ejemplo 2220 (4R)-1-{{5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil}-3-metil-4-fenilimidazolidin-2-ona

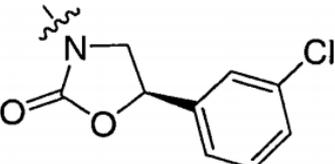
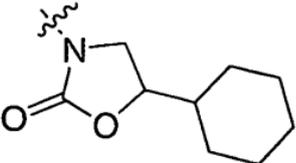
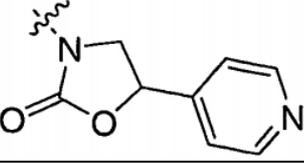
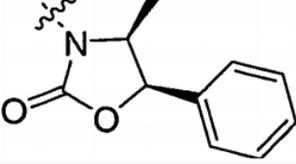
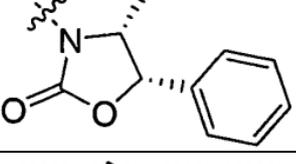
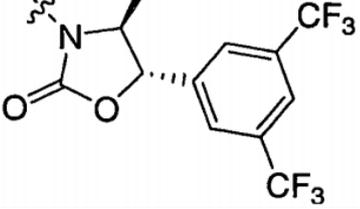
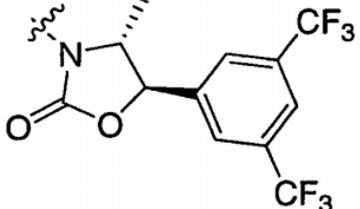
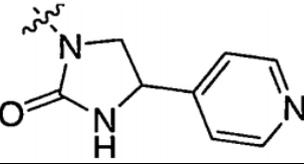
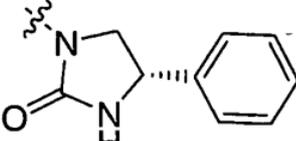
25 A una solución de (4R)-1-{{5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil}-4-fenilimidazolidin-2-ona (12,6 mg, 0,0269 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió MeI (10 µl, 0,162 mmol), seguido de KHMDS (162 µl de una solución 0,5 M en tolueno, 0,081 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y a continuación se vertió en agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con un 50% de EtOAc/hexanos proporcionó (4R)-1-{{5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil}-3-metil-4-fenilimidazolidin-2-ona. R_f = 0,26 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 483,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, atropisómeros observados; duplicado de picos.) δ 7,68-7,53 (m, 2H), 7,21-7,36 (m, 7H), 6,87-6,94 (m, 2H), 4,08-4,56 (m, 3H), 3,72 y 3,71 (2 singletes, 3H), 3,34-3,38 (m, 1H), 2,77-2,89 (m, 2H), 2,67 y 2,63 (2 singletes, 3H), 1,18-1,26 (m, 6H).

30 Los compuestos listados en la Tabla 1 se prepararon siguiendo los procedimientos perfilados en los Ejemplos 1-22:

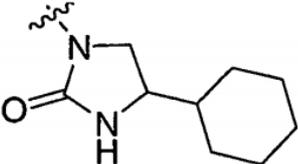
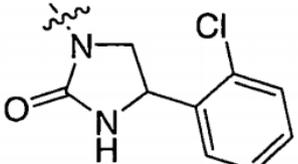
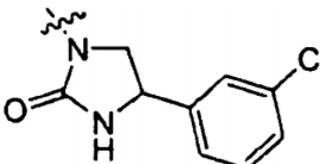
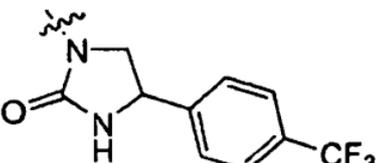
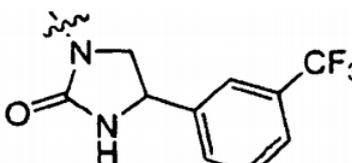
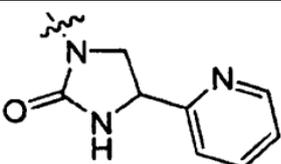
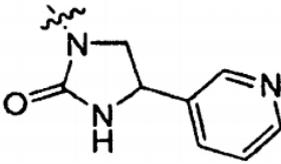
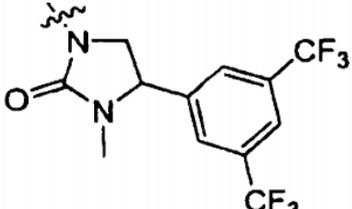
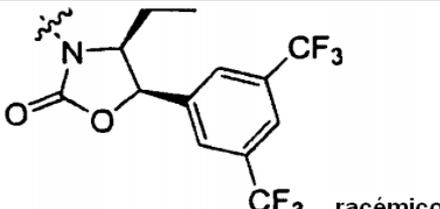
Tabla 1

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
		
23		618,1
24		470,2
25		470,4
26		538,2
27		504,1
28		538,2
29		471,2
30		538,2

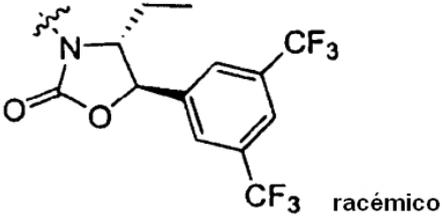
(Continuación)

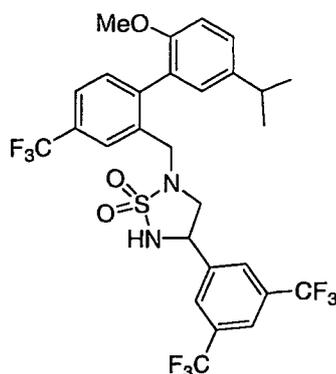
Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
31		504,2
32		476,2
33		471,2
34		484,2
35		484,2
36		620,2
37		620,2
38		470,2
39		469,2

(Continuación)

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
40		475,2
41		503,1
42		503,1
43		537,2
44		537,2
45		470,2
46		470,2
47		619,2
48		634,1

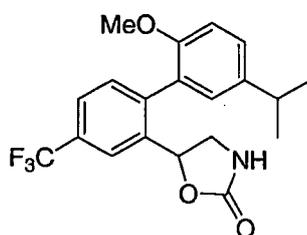
(Continuación)

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
49		634,1

Ejemplo Preparativo 50

5 1,1-dióxido de 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-1{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil]-2-il}metil}-1,2,5-tiadiazolidina

Una solución de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N²-{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil]-2-il}metiletano-1,2-diamina (8,0 mg, 0,014 mmol) y sulfamida (2,0 mg, 0,021 mmol) en piridina (300 µl) se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 3 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 25 ml de EtOAc. La solución orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 5 ml) y salmuera (1 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por PTLC con un 25% de EtOAc/hexanos proporcionó 1,1-dióxido de 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-1{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil]-2-il}metil}-1,2,5-tiadiazolidina. R_f = 0,29 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 641,1(M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz; atropisómeros presentes) δ 7,58-7,85 (m, 5H), 7,35-6,86 (m, 4H), 4,82-4,94 (m, 2H), 3,54-4,42 (m, 6H), 2,71-2,91 (m, 2H), 1,11-1,26 (m, 6H).

Ejemplo 51

15

15 5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil]-2-il}-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapas A: [5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil]-2-il}metanol

A una solución de 1,08 g de 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo (Ejemplo 3) en 25 ml de *n*-PrOH, se añadieron 0,97 g de KOH. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 36 h, y a continuación se enfrió y se concentró hasta obtener un aceite transparente. Este aceite se repartió entre 15 ml de agua y 10 ml de Et₂O. La fase acuosa se extrajo con 10 ml de Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 40S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 95% hexanos-5% de una mezcla de 5% de ácido fórmico en acetona, seguido de un gradiente lineal de la mezcla de acetona en hexanos de 5 a 100% durante 10 VC. El sólido de color blanco resultante se disolvió en 10 ml de una mezcla 9:1 de benceno-MeOH y se añadió un exceso de TMSCH₂N₂. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, a continuación se inactivó con ácido

25

trifluoroacético y se concentró. El residuo se disolvió en 15 ml de Et₂O y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de LiAlH₄ en Et₂O (5,4 ml) mediante un embudo de adición. El baño de refrigeración se retiró una vez que se completó la adición, y la mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente, a continuación se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de 0,2 ml de agua, 0,2 ml de NaOH acuoso al 15%, y 0,5 ml de agua. El baño de refrigeración se retiró una vez que se completó la adición, y la mezcla se agitó 30 min a temperatura ambiente, se filtró (lavando los sólidos abundantemente con Et₂O), y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en una columna 40S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 4% de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 4 a 100% durante 10 VC proporcionó el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 307,2 (M-17). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,90 (septuplete, J = 7 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 7 Hz, 6H).

Etapa B: 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído

A una solución de 0,725 g de [5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanol en 10 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 1,14 g de peryodinato de Dess-Martin. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 40S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 1% de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 1 a 100% durante 10 VC para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 323,2 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,81 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,95 (septuplete, J = 7 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 7 Hz, 6H).

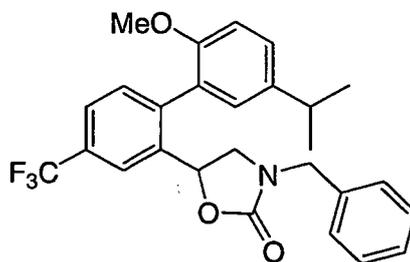
Etapa C: 2-amino-1-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]etanol

A una solución de 0,679 g de 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído en 1,5 ml de CH₂Cl₂ se añadieron aproximadamente 5 mg de ZnI₂, y a continuación 0,23 g de cianuro de trimetilsililo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y a continuación se repartió entre 15 ml de agua y 10 ml de Et₂O. La fase acuosa se extrajo con 2 x 10 ml de Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en 15 ml de Et₂O y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de LiAlH₄ en Et₂O (4,2 ml) mediante un embudo de adición. El baño de refrigeración se retiró una vez que se completó la adición, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, a continuación se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de 0,15 ml de agua, 0,15 ml de NaOH acuoso al 15%, y 0,4 ml de agua. El baño de refrigeración se retiró una vez que se completó la adición, y la mezcla se agitó 30 min a temperatura ambiente, se filtró (lavando los sólidos abundantemente con Et₂O), y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. Espectro de masas (ESI) 354,2 (M+1). Algunas señales de RMN ¹H están duplicadas a causa de la atropisomería. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,55 (t ap, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 6,99, 6,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,92, 6,90 (sm, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,90 (septuplete, J = 7 Hz, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 2H), 1,23-1,28 (m, 6H).

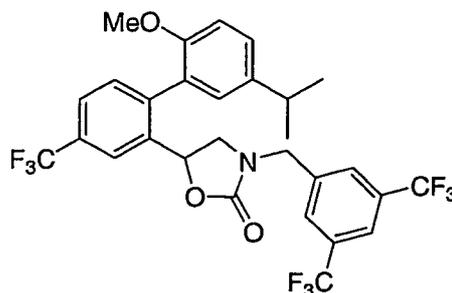
Etapa D: 5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución a 0 °C de 0,44 g de 2-amino-1-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]etanol en 15 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 0,241 g de diisopropiletilamina, y a continuación 0,185 g de trifosgeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y a continuación se diluyó con 30 ml de EtOAc y 20 ml de NaHCO₃ saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 20 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 40S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 5% de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 5 a 100% durante 10 VC para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 380,2 (M+1). Las señales de RMN ¹H se duplican a causa de la atropisomería. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,90, 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 0,5H), 6,87-6,93 (m, 1,5H), 5,65, 5,50 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,23, 5,09 (s, 1H), 3,75 (s, 1,5H), 3,69 (s, 1,5H), 3,68, 3,51 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,31, 3,19 (t, J = 8,5 Hz, 0,5H), 2,90 (septuplete, J = 7 Hz, 1H), 1,25, 1,24 (d, J = 7 Hz, 6H).

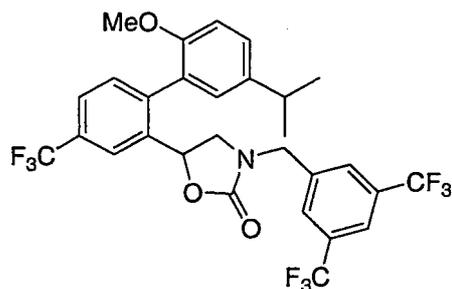
La purificación adicional por HPLC en Chiralpak AD 2 x 25 cm, eluyendo con 10% de isopropanol en heptano a 9 ml/min, proporcionó dos enantiómeros: enantiómero A, t_R = 15,1 min; enantiómero B, t_R = 17,4 min.

Ejemplo 52**3-Bencil-5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona**

5 A una solución a 0 °C de 44 mg de 5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona en 1 ml de DMF se añadieron 10 mg de hidruro sódico. La mezcla se agitó 10 min a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron 24 mg de bromuro de bencilo. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con 15 ml de EtOAc y 5 ml de agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 5 ml cada uno de agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 25S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 0 a 50% durante 10 VC para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 470,1 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,86, 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,14-7,40 (m, 7H), 7,01, 6,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87, 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,45, 5,53 (m, 1H), 4,30-4,53 (m, 2H), 3,73, 3,55 (s, 3H), 3,48, 3,30 (m, 1H), 3,10, 2,96 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,89, 2,82 (septuplete, J = 7 Hz, 1H), 1,24, 1,16 (m, 6H).

Ejemplo 53

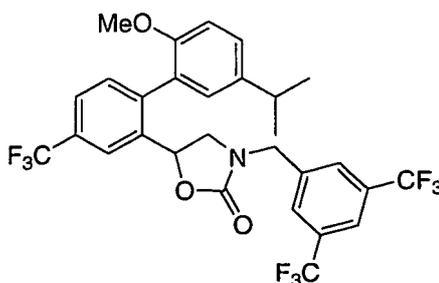
15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, 43 mg de 5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona y 43 mg de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 606,1 (M+1). Las señales de RMN ¹H se duplican a causa de la atropisomería. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,58-7,88 (m, 5H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,02, 6,79 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,88, 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,45, 5,42 (m, 1H), 4,52-4,64 (m, 1,5H), 4,36 (d, J = 15,5 Hz, 0,5 H), 3,74, 3,57 (s, 3H), 3,49, 3,34 (m, 1H), 3,09, 2,99 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,89, 2,81 (septuplete, J = 7 Hz, 1H), 1,24, 1,12 (m, 6H).

Ejemplo 54

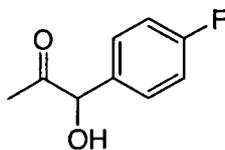
25

3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (enantiómero A)

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, 43 mg de 5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona, enantiómero A, y 43 mg de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo proporcionaron el compuesto del título. HPLC analítica en Chiralpak AS 4,6 x 250 mm eluyendo con 5% de isopropanol en heptano a 0,5 ml/min: $t_R = 9,9$ min.

Ejemplo 5510 3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona (enantiómero B)

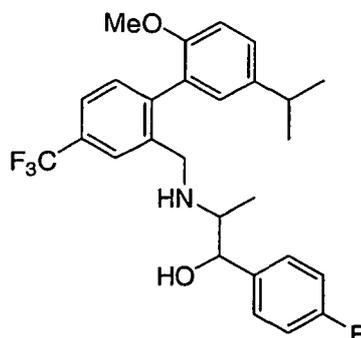
10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, 44 mg de 5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona, enantiómero B, y 43 mg de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo proporcionaron el compuesto del título. HPLC analítica en Chiralpak AS 4,6 x 250 mm eluyendo con 5% de isopropanol en heptano a 0,5 ml/min: $t_R = 11,0$ min.

15 **Ejemplo 56**1-(4-Fluorofenil)-1-hidroxiacetona

20 Una suspensión de LaCl_3 molido (26 mg, 0,104 mmol) en THF seco (7,8 ml) en atmósfera de N_2 se enfrió a -78°C y se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 195 μl , 0,312 mmol) y se continuó la agitación durante 15 min. La reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 30 min. Se añadió cianuro de trimetilsililo (31 mg, 42 μl , 0,312 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 0°C y se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió mediante una cánula una solución de acetiltrimetilsilano (Cunico, R. F., Kuan, C. -P., J. Org. Chem., 1985, 50, 5410-5413) (121 mg, 1,04 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (142 mg, 1,14 mmol) en THF seco (19 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este periodo se añadió HCl 1 N (24 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió Et_2O (25 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con H_2O (2 x 25 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con Et_2O (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 25 x 160 mm, gradiente de 0-50% de EtOAc en hexanos) para obtener 1-(4-fluorofenil)-1-hidroxiacetona en forma de un sólido incoloro. $R_f = 0,31$ (20% de EtOAc/hexanos). RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,29 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 5,06 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,05 (s, 3H).

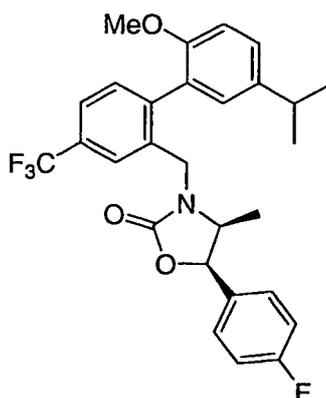
30

Ejemplo 57

eritro- y treo-1-(4-Fluorofenil)-2-({[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}amino)propan-1-ol

Se añadió NaCNBH₃ (19 mg, 0,306 mmol) a una solución de {[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}amina (67 mg, 0,204 mmol) y 1-(3,5-diclorofenil)-1-hidroxiacetona (45 mg, 0,204 mmol) en MeOH a temperatura ambiente seguido de ácido acético (2 gotas). La reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), H₂O (20 ml) y salmuera (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-50% de EtOAc en hexanos) para obtener los dos diaestereoisómeros posibles, *eritro*-1-(4-fluorofenil)-2-({[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}amino)propan-1-ol (68,4 mg) y *treo*-1-(4-fluorofenil)-2-({[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}amino)propan-1-ol (48,9 mg) en forma de unos aceites incoloros. Diastereoisómero *eritro*: R_f = 0,40 (20% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 476,22; encontrado = 476,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,04-6,92 (m, 4H), 4,63-4,56 (m, 1H), 3,85-3,65 (m, 7H), 2,92 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,26 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 0,64 (t, J = 5,4 Hz, 3H). Diastereoisómero *treo*: R_f = 0,20 (20% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 476,22; encontrado = 476,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,07-6,97 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,82-3,70 (m, 5H), 3,59 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,25 (m, 6 H), 0,73 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

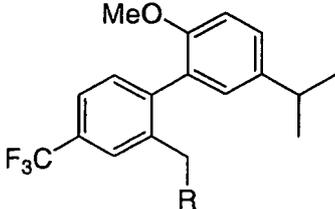
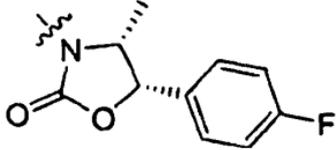
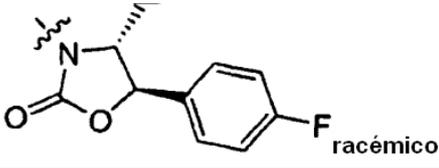
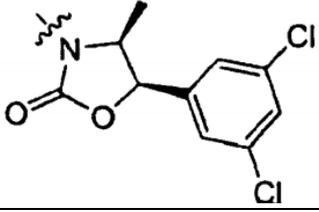
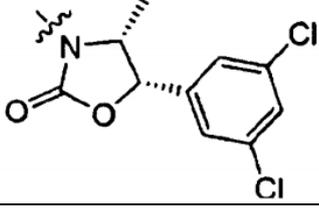
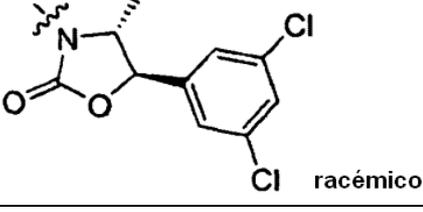
Ejemplo 58

eritro-5-(4-Fluorofenil)-3-({[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

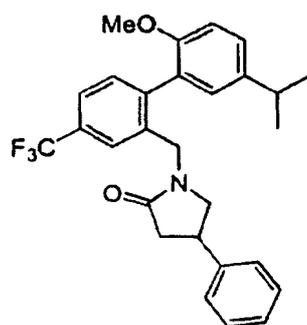
Como para el Ejemplo 7 Etapa 3. R_f = 0,38 (20% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 502,20; encontrado = 502,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, benceno-d₆, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,96 (s, 0,5H), 7,75 (s, 0,5H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,1 Hz, 0,5H), 6,88 (d, J = 2,1 Hz, 0,5H), 6,69-6,62 (m, 4,5H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 4,95 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 4,86 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 4,80 (d, J = 7,9 Hz, 0,5H), 4,70 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H), 4,04 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 3,93 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 3,36 (s, 1,5H), 3,22 (s, 1,5H), 3,14 (m, 0,5H), 3,05 (m, 0,5H), 2,79-2,71 (m, 1H), 1,18 (m, 6H), 0,02 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H), -0,04 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H). Este compuesto se separó en sus dos enantiómeros (4R,5S)-5-(4-Fluorofenil)-3-({[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona y (4S,5R)-5-(4-Fluorofenil)-3-({[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona usando HPLC quirral (columna AD, 20 x 250 mm, 3% de EtOH en heptano).

Los compuestos listados en la Tabla 2 se prepararon siguiendo los procedimientos perfilados en Ejemplo 58:

Tabla 2

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
		
59		502,2
60		502,2
61		552,2
62		552,2
63		552,1

Ejemplo Preparativo 64

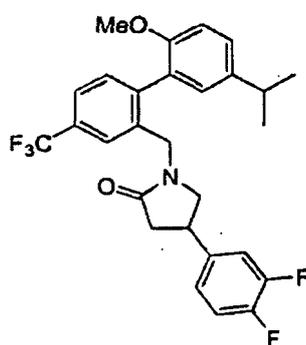


1-([5'-Isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona

5 Se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (114 μ l de una solución 1 M en THF, 0,114 mmol) a una solución agitada de

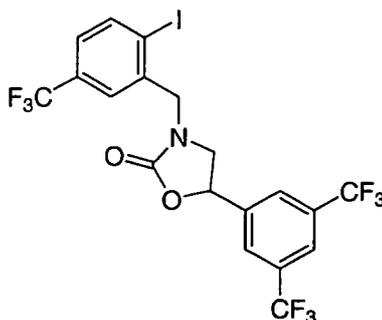
4-fenilpirrolidin-2-ona (Winans, C. F., Adkins, H., J. Am. Chem. Soc., 1933, 55, 4167-4176) (17 mg, 0,103 mmol) en THF seco (1 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 5 min y se añadió una solución de 2-(bromometil)-5'-isopropil-2'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenilo (20 mg, 0,0516 mmol) en THF seco (2 ml) mediante una cánula. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-90% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-fenilpirrolidin-2-ona en forma de un aceite incoloro. R_f = 0,11 (20% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 468,22; encontrado = 468,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (600 MHz, benceno-d₆, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,79 (s, 0,5H), 7,73 (s, 0,5H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 4H), 6,99 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,88 (s, 0,5H), 6,76 (dd, J = 16,0, 7,4 Hz, 2H), 6,60 (dd, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 13,9 Hz, 1H), 3,29 (s, 1,5H), 3,26 (s, 1,5H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,20-1,16 (m, 6H).

Ejemplo Preparativo 65



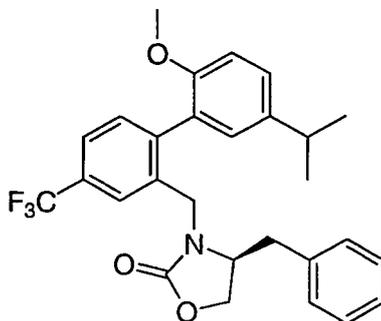
4-(3,4-Difluorofenil)-1-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]pirrolidin-2-ona
Preparado mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 64 partiendo de 4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (preparado mediante un procedimiento similar al descrito en Marivet, M. C., Bourguignon, J. -J.; Lugnier, C., Mann, A., Stoclet, J. -C., Wermuth, C. -G. J. Med. Chem., 1989, 32, 1450-1457). LCMS calc. = 504,20; encontrado = 504,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 66



5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]1,3-oxazolidin-2-ona

Una suspensión agitada de hidruro sódico (al 60% en aceite, 167 mg, 4,18 mmol) en THF (5 ml) se trató a 0 °C con 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (500 mg, 1,67 mmol) disuelta en THF (1 ml), en atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 20 min y se añadió gota a gota una solución de 2-(bromometil)-1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (610 mg, 1,67 mmol) en THF (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió con H₂O (1 ml) y se repartió entre EtOAc (80 ml) y H₂O (25 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,55 (515% de EtOAc/hexanos). LCMS 584 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,51 (s a, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,3 Hz), 4,14 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz).

Ejemplo 67

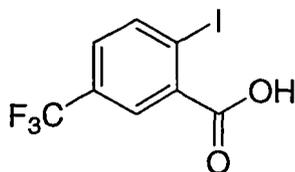
(4S)-4-bencil-3-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona.

Etapas A: (4S)-4-bencil-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 Una suspensión agitada de hidruro sódico (al 60% en aceite, 27 mg, 0,68 mmol) en THF (3 ml) se trató a 0 °C con (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (49 mg, 0,27 mmol) disuelta en THF (1 ml), en atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 20 min y se añadió gota a gota una solución de 2-(bromometil)-1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (100 mg, 0,27 mmol) en THF (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió con H₂O (1 ml) y se repartió entre EtOAc (80 ml) y H₂O (25 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (4S)-4-bencil-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,45 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS 462 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,33-7,27 (m, 5H), 7,11-7,10 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 4,80 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 16,1 Hz), 4,28 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H).

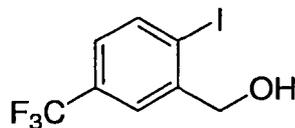
Etapas B: (4S)-4-bencil-3-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona.

- Una suspensión agitada de (4S)-4-bencil-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]1,3-oxazolidin-2-ona (63 mg, 0,137 mmol), ácido 2-metoxi-5-isopropilfenilborónico (52 mg, 0,274 mmol), K₂CO₃ (47 mg, 0,34 mmol) y Pd(OAc)₂ (9,2 mg, 0,0137 mmol) en acetona:H₂O (5:1) (6 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con H₂O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Un producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (4S)-4-bencil-3-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,35 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS 484 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) (atropisómeros presentes; duplicado de algunos picos observados en RMN ¹H) δ 7,72 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90-6,84 (m, 3H), 4,80 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 15,8 Hz), 4,28 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,96-3,92 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 9,6, 3,9 Hz), 1,26 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

Ejemplo 68

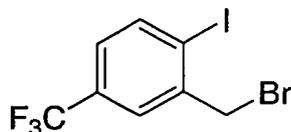
Ácido 2-yodo-5-(trifluorometil)benzoico

- Se añadió hidróxido potásico (3,78 g; 0,0673 mol) a una solución agitada de 2-yodo-5-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 2; 4 g; 0,0135 mol) en una solución 1:1 de isopropanol:H₂O (60 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 14 h y a continuación se repartió entre H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y se acidificó a pH 5 con HCl 6 N. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (4 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2-yodo-5-(trifluorometil)benzoico en forma de un sólido de color amarillo. LCMS = 317,0 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H).

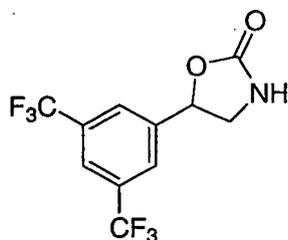
Ejemplo 69[2-Yodo-5-(trifluorometil)fenil]metanol

Se añadió borano-THF (solución 1,0 M en THF; 94 ml; 94 mmol) a una solución agitada de ácido 2-yodo-5-(trifluorometil)benzoico (2,97 g; 9,4 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La reacción se calentó a reflujo durante 90 min y a continuación se inactivó cuidadosamente con HCl 6 N hasta que cesó el desprendimiento de gas. La reacción se diluyó con H₂O (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar [2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]metanol en forma de un sólido de color blanco. LCMS = 285,0 (M - 17)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H).

Un procedimiento alternativo es el siguiente: A una solución de 2-yodo-5-(trifluorometil)benzaldehído (Ejemplo 80, Etapa A, 9 g) en THF (100 ml) y agua (10 ml) a 0 °C se añadió NaBH₄ (0,5 g). La reacción se agitó 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió HCl acuoso diluido (cuidadosamente). La mezcla se extrajo con éter y la fase de éter se lavó con agua, y a continuación con salmuera. A continuación se secó la fase de éter sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El material se cromatografía sobre SiO₂ usando un gradiente de etapa de 1:3 de CH₂Cl₂/hexanos, a continuación 1:1 de CH₂Cl₂/hexanos, y a continuación 100% de CH₂Cl₂ para proporcionar [2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]metanol en forma de un sólido de color blanco.

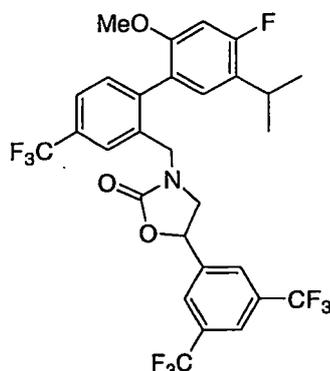
Ejemplo 702-(Bromoetil)-1-yodo-4-(trifluorometil)benzene

Se añadieron sucesivamente tetrabromuro de carbono (1,86 g; 5,6 mmol) y trifenilfosfina (1,47 g; 5,6 mmol) a una solución agitada de [2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]metanol (1,13 g; 3,74 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió un segundo equivalente de tetrabromuro de carbono (1,2 g; 3,74 mmol) y de trifenilfosfina (0,98 g; 3,74 mmol) y la reacción se agitó un periodo adicional de 14 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-(bromoetil)-1-yodo-4-(trifluorometil)benzene en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H).

Ejemplo 715-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, 5,46 g de 2-amino-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanol proporcionaron 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS = 300,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,94 (s, 1 H), 7,89 (s, 2 H), 5,81-5,77 (m, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 4,17-4,12 (m, 1 H), 3,59-3,55 (m, 1 H).

Ejemplo 72



5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona

5 Una mezcla de 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona (60 mg; 0,103 mmol), ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (27 mg; 0,129 mmol), acetato de paladio (7 mg; 0,0103 mmol) y carbonato potásico (36 mg; 0,257 mmol) en una mezcla 5:1 de acetona/agua (6 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró la acetona al vacío y el residuo se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar

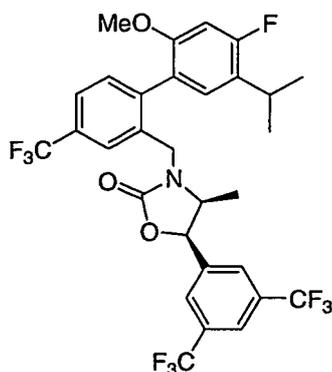
10 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un vidrio claro. LCMS = 624,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (benceno-d₆, 500 MHz, mezcla 1:1 de atropisómeros): δ 7,60 (s, 1,5 H), 7,45 (s, 0,5 H), 7,31-7,25 (m, 3 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 6,87-6,82 (m, 1 H), 6,43-6,37 (m, 1 H), 4,54 (d, J = 15,6 Hz, 0,5 H), 4,40-4,36 (m, 1 H), 4,47 (d, J = 15,6 Hz, 0,5 H), 3,96 (d, J = 15,5 Hz, 0,5 H), 3,80 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H), 3,24-3,15 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,62-2,58 (m, 0,5 H), 2,53-2,48 (m, 0,5 H), 2,12-2,07 (m, 0,5 H), 2,04-2,00 (m, 0,5 H) 1,22-1,11 (m, 6 H).

El material racémico se separó en sus dos enantiómeros por HPLC quiral usando un 15% de IPA/heptano y una columna OD.

(5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona: LCMS = 624,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (benceno-d₆, 500 MHz, mezcla 1:1 de atropisómeros): δ 7,62 (s, 1,5 H), 7,47 (s, 0,5 H), 7,34-7,27 (m, 3 H), 6,99-6,95 (m, 1 H), 6,88-6,83 (m, 1 H), 6,44-6,39 (m, 1 H), 4,54 (d, J = 15,5 Hz, 0,5 H), 4,47-4,41 (m, 1 H), 4,33 (d, J = 15,6 Hz, 0,5 H), 3,98 (d, J = 15,7 Hz, 0,5 H), 3,82 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H), 3,24-3,15 (m, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 2,67-2,62 (m, 0,5 H), 2,57-2,52 (m, 0,5 H), 2,16-2,11 (m, 0,5 H), 2,09-2,04 (m, 0,5 H), 1,22-1,11 (m, 6 H).

(5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona: LCMS = 624,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (benceno-d₆, 500 MHz, mezcla 1:1 de atropisómeros): δ 7,63 (s, 1,5 H), 7,48 (s, 0,5 H), 7,35-7,27 (m, 3 H), 7,00-6,95 (m, 1 H), 6,88-6,83 (m, 1 H), 6,44-6,38 (m, 1 H), 4,54 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H), 4,48-4,42 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H), 3,99 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H), 3,83 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H), 3,25-3,15 (m, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 2,68-2,63 (m, 0,5 H), 2,58-2,53 (m, 0,5 H), 2,18-2,12 (m, 0,5 H), 2,10-2,05 (m, 0,5 H), 1,23-1,11 (m, 6 H).

Ejemplo 73



Etapas 1: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una suspensión agitada de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral; 1,3 g; 0,0325 mol) en THF (60 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ se añadió gota a gota una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 17) (4,077 g; 0,013 mol) en THF (50 ml). Se observó desprendimiento de gas. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min antes de la adición de una solución de 2-(bromometil)-1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (4,754 g; 0,013 mol) en THF (20 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con H₂O (15 ml) y se repartió entre EtOAc (250 ml) y H₂O (75 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 0-20% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 6,4 g (82,5%) de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco. LCMS = 598,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,79 (s, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,2 Hz, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,88 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,09-4,02 (m, 1 H), 0,8 (d, J = 6,6 Hz, 3 H).

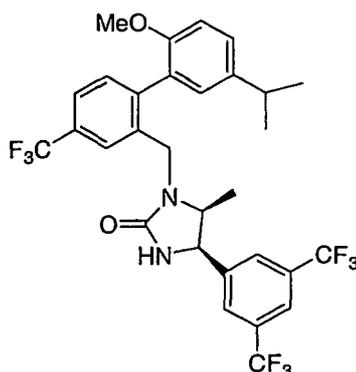
Etapa 2: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Una mezcla agitada de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (4,29 g; 7,19 mmol), ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (Ejemplo 78) (4,57 g; 21,57 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (0) (1,0 g; 0,86 mmol) y carbonato sódico (6,35 g) en C₆H₆/EtOH/H₂O (120 ml/17 ml/51 ml) se calentó a reflujo (100 °C) en atmósfera de N₂ durante 14 h. La reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y H₂O (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color amarillo. Para retirar la impureza de color amarillo, se disolvieron 2,7 g en 165 ml de EtOH y se añadieron 275 mg de carbón vegetal decolorante (carbón activado, Darco, G-60, polvo de malla 100, Aldrich). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, se filtró, y se concentró al vacío. La trituración con aproximadamente 25 ml de hexanos proporcionó 2,46 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Los datos de RMN ¹H indicaron impurezas traza que se retiraron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-15% de EtOAc/hexanos). El disolvente residual se retiró por liofilización a partir de acetonitrilo. LCMS = 638,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (benceno-d₆, 500 MHz, mezcla 1:1 de atropisómeros): δ 7,82 (s, 0,5 H), 7,60 (s, 0,5 H), 7,57 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 9,9 Hz, 2 H), 7,02-6,98 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H), 6,45 (d, J = 12,1 Hz, 0,5 H), 6,35 (d, J = 11,9 Hz, 0,5 H), 4,94 (d, J = 16,0 Hz, 0,5 H), 4,87 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H), 4,54 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 4,50 (d, J = 7,8 Hz, 0,5 H), 3,74-3,66 (m, 1 H), 3,23-3,15 (m, 1 H), 3,12 (s, 1,5 H), 2,99 (s, 1,5 H), 2,97-2,92 (m, 0,5 H), 2,89-2,84 (m, 0,5 H), 1,21-1,09 (m, 6 H), -0,27 (d, J = 6,7 Hz, 1,5 H), -0,40 (d, J = 6,7 Hz, 1,5 H).

Procedimiento alternativo para la preparación de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona:

Una mezcla de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (50 mg; 0,084 mmol), ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (Ejemplo 78, 22 mg; 0,105 mmol), acetato de paladio (6 mg; 0,0103 mmol) y carbonato potásico (29 mg; 0,257 mmol) en una mezcla 5:1 de acetona/agua (6 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró la acetona al vacío y el residuo se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un vidrio claro. Este producto también se puede preparar mediante el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 372.

Ejemplo 74



(4R,5S)-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-metilimidazolidin-2-ona.

Etapa A: (4S,5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona.

- 5 Se colocó en un matraz seco ((4S,5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona) (46,2 mg, 0,148 mmol) y se añadió DMA (3 ml). Se añadió NaHMDS (296 µl de una solución 1 M en THF, 0,296 mmol) y la reacción se agitó durante 5 min. En este momento, se añadió mediante una cánula 2'-(bromometil)-5-isopropil-4'-(trifluorometil)bifenil-2-il metil éter (80,0 mg, 0,207 mmol) en DMA (2 ml). Después de 30 min, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (2 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 25% de EtOAc/hexanos proporcionó (4S,5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,27 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 620,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz; atropisómeros presentes) δ 6,90-7,88 (m, 9H), 4,04-5,05 (m, 3H), 3,25-3,74 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 1,19-1,24 (m, 6H), 0,99-1,07 (m, 3H).

- 15 Etapa B: (1S,2S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]amino)propan-1-ol.

- A una solución de (4S,5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (147,7 mg, 0,239 mmol) en EtOH (7,5 ml) se añadieron H₂O (1,5 ml) y KOH (150 mg, 2,67 mmol). La solución se calentó a 75 °C durante 30 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (75 ml) y la fase orgánica se lavó con H₂O (15 ml) y salmuera (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar (1S,2S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]amino)propan-1-ol. R_f = 0,44 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 594,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,93-7,78 (m, 9H), 3,51-4,20 (m, 6H), 2,91 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 1,22-1,26 (m, 6H), 0,79-0,81 (m, 3H).

- 25 Etapa C: ((1S,2S)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-1-metiletil)[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo.

- A una solución de (1S,2S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]amino)propan-1-ol (135,5 mg, 0,228 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió BOC₂O (49,7 mg, 0,228 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días; durante este período, se añadieron 2 porciones adicionales de BOC₂O (25 mg cada una). Después de 2 días, la reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar ((1S,2S)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-1-metiletil)[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo. R_f = 0,41 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 594,2 (M+1-BOC)⁺.

- 35 Etapa D: ((1S,2R)-2-azido-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-metiletil)[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo.

- Un matraz seco se cargó con THF (1 ml), azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (11 µl, 0,0698 mmol) y difenilfosforil azida (DPPA) (15 µl, 0,0698 mmol). Se añadió mediante una cánula ((1S,2S)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-1-metiletil)[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (20,7 mg, 0,0698 mmol) en THF (1 ml). A continuación se añadió Ph₃P (18,3 mg, 0,0698 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y a continuación se añadieron cantidades adicionales de DEAD (11 µl, 0,0698 mmol), DPPA (15 µl, 0,0698 mmol) y Ph₃P (18,3 mg, 0,0698 mmol). Después de un periodo adicional de 30 min, la reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua y salmuera (15 ml cada una). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 15% de EtOAc/hexanos proporcionó ((1S,2R)-2-azido-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-metiletil)[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo. R_f = 0,60 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 619,3 (M+1-BOC)⁺.

Etapa E: (1R,2S)-1-azido-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]propan-2-amina.

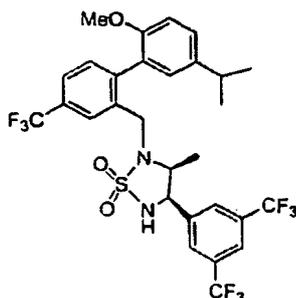
- A una solución de ((1S,2R)-2-azido-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-metiletil)[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (21,7 mg, 0,030 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió TFA (200 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml). La solución de CH₂Cl₂ se lavó con NaOH 1 N (15 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 15% de EtOAc/hexanos proporcionó (1R,2S)-1-azido-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]propan-2-amina. R_f = 0,45 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 619,2 (M+1)⁺.

Etapa F: (1R,2S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N²-{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}propano-1,2-diamina.

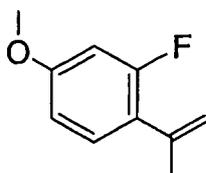
5 A una solución de (1R,2S)-1-azido-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]propano-2-amina (17,8 mg, 0,0288 mmol) en THF (3 ml) se añadió PtO₂ (12 mg, 0,053 mmol). La reacción se puso en atmósfera de globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice con 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂ para obtener (1R,2S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N²-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]propano-1,2-diamina. LCMS = 619,2 (M+1)⁺.

10 Etapa G: (4R,5S)-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-5-metilimidazolidin-2-ona.

15 Una solución de (1R,2S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N²-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]propano-1,2-diamina (8,0 mg, 0,0135 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió DIPEA (14 µl, 0,081 mmol) seguido de trifosgeno (2 mg, 0,00657 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación se diluyó con EtOAc (30 ml). La reacción se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 40% de EtOAc/hexanos proporcionó (4R,5S)-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-5-metilimidazolidin-2-ona. R_f = 0,24 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 619,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 600 MHz; atropisómeros presentes) δ 6,91-7,84 (m, 9H), 3,84-4,94 (m, 4H), 3,64-3,80 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 1,18-1,26 (m, 20 6H), 0,27-0,42 (m, 3H).

Ejemplo Preparativo 7525 1,1-Dióxido de (3S,4R)-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-3-metil-1,2,5-tiadiazolidina.

30 Un tubo de reacción de vidrio se cargó con (1R,2S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N²-{[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}propano-1,2-diamina (15,9 mg, 0,0269 mmol), sulfamida (4 mg, 0,0403 mmol) y piridina (600 µl). El tubo se lavó abundantemente con N₂, se cerró herméticamente, y se calentó a 120 °C durante 2 h. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con H₂O, HCl 1 N, y salmuera (10 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida con 25% de EtOAc/hexanos proporcionó 1,1-dióxido de (3S,4R)-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-([5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-3-metil-1,2,5-tiadiazolidina. R_f = 0,27 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 655,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (C₆D₆, 500 MHz; atropisómeros presentes) δ 6,51-8,19 (m, 9H), 3,64-4,53 (m, 4H), 3,00-3,18 (m, 4H), 2,73 (m, 1H), 1,13-1,20 (m, 6H), -0,03-0,09 (m, 3H).

Ejemplo 762-fluoro-1-isopropenil-4-metoxibencenoEtapa A: 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)propan-2-ol

5 A una solución de 2'-fluoro-4'-metoxiacetofenona (4,45 g, 26,5 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C, se añadió una solución 2,4 M de MeMgBr (11,6 mmol, 27,8 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C y a continuación a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El alcohol resultante se obtuvo en forma de un aceite después de columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano = 2:8 como eluyente.

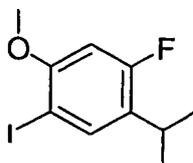
Etapa B: 2-fluoro-1-isopropenil-4-metoxibenceno

10 A una solución de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)propan-2-ol de la Etapa A (3,89 g, 21,14 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) a 0 °C, se añadieron MsCl (1,95 ml, 25,4 mmol) y trietilamina (6,52 ml, 46,5 mmol). La solución se agitó a 0 °C y a continuación a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se diluyó con cloruro de metileno (100 ml), se lavó con agua, y se secó sobre sulfato sódico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite después de columna ultrarrápida usando EtOAc: hexano = 1:9 como eluyente. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,25 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 13, 2,5 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ruta alternativa para preparar 2-fluoro-1-isopropenil-4-metoxibenceno:

15 Una solución de bis(trimetilsilil)-amida sódica, 1,0 M en tetrahidrofurano (714 ml, 0,714m) se añadió a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (255 g, 0,714m) en THF (2,50 l) refrigerada con un baño de hielo. La suspensión de color amarillo resultante se agitó durante 30 minutos a la temperatura del baño de hielo y a continuación se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota 2-fluoro-4-metoxiacetofenona (100 g, 0,595m) en THF (200 ml) y se agitó a -78 °C durante 20 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora, se inactivó con ácido acético (~ 80 ml) momento en el que se observó un cambio de color de amarillo a blanquecino y se agitó durante 30 minutos (pH ~ 7) (se observó una exotermia moderada). La mezcla se concentró hasta una pasta, se diluyó con una mezcla 7:2 de hexano:acetato de etilo, y se dejó reposar durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró hasta un aceite de color amarillo. El compuesto del título se obtuvo después de columna ultrarrápida usando una mezcla 9:1 de hexano:acetato de etilo como eluyente.

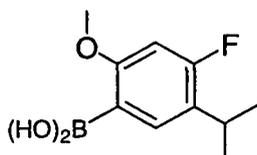
25 **Ejemplo 77**



1-fluoro-4-yodo-2-isopropil-5-metoxibenceno

30 Una solución de 2-fluoro-1-isopropenil-4-metoxibenceno (Ejemplo 76, 1,96 g, 11,81 mmol) en MeOH (30 ml) se cargó con hidrógeno a 1 atm con una cantidad catalítica de Pd/C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celita. A continuación se añadió el filtrado a una mezcla de sulfato de plata (3,68 g, 11,81 mmol) y yodo (3,00 g, 11,81 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h hasta que el color de la solución se tornó amarillo claro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto del título se obtuvo después de columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano 5:95 como eluyente. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 1,28 (m, 6H).

35 **Ejemplo 78**

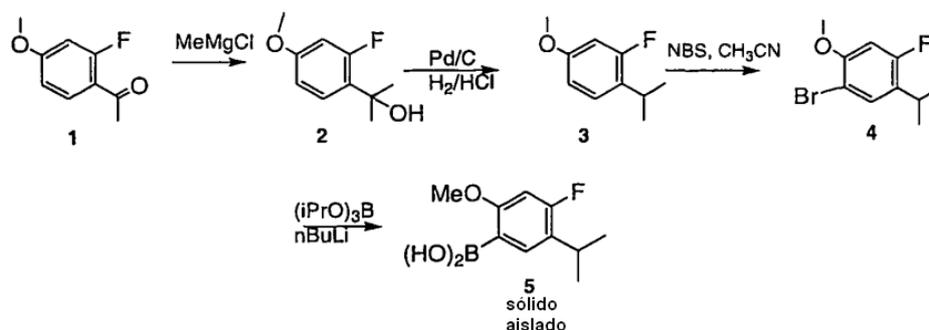


Ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico

40 A una solución de 1-fluoro-4-yodo-2-isopropil-5-metoxibenceno (Ejemplo 77, 2,61 g, 8,88 mmol) en THF a -78 °C, se añadió gota a gota *n*-BuLi (4,26 ml, 10,65 mmol, 2,5 M). La solución se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió borato de trimetilo (2,98 ml, 26,6 mmol). A continuación la solución se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió a -78 °C con cloruro de amonio saturado y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido suficientemente puro para la siguiente etapa. La purificación adicional con gel de sílice causó la descomposición del producto. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,74 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 1,22 (m, 6H).

45

El ácido borónico intermedio también se puede preparar mediante el siguiente procedimiento de 4 etapas:



Conversión de 1 a 2:

5 Se añadió THF (24 l) a un matraz cilíndrico de 100 l a temperatura ambiente. A esto se añadieron 2,75 kg de CeCl_3 . La suspensión resultante se dejó envejecer a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación se examinó una muestra al microscopio para confirmar que había ocurrido el cambio de forma deseado. La suspensión se enfrió a 9 °C y se añadió MeMgCl. La cantidad de adición se ajustó para mantener una temperatura interna inferior a 19 °C. La mezcla se enfrió a -11 °C, y se añadió gota a gota una solución de acetofenona 1 (4,0 kg diluido hasta 10 l con THF), manteniendo una temperatura interna inferior a 0 °C. A continuación se dejó envejecer la mezcla de reacción a una temperatura inferior a 0 °C durante una hora. La reacción se interrumpió con 5,7 l de HCl 3 N mediante adición gota a gota, manteniendo una temperatura interna inferior a 15 °C. A continuación se dejó envejecer la mezcla de reacción inactivada a 5-10 °C durante 1,5 horas y se filtró a través de un lecho de Solka Floc.

Hidrogenación de 2 a 3:

15 La solución de THF de 2 se cambió de disolvente a etanol (volumen ~ 18 l), y se añadieron 1,9 l de HCl, seguido de 190 g de Pd al 10%/C (al 50% en agua). La mezcla se puso a una presión de hidrógeno de 103 kPa a 40 °C hasta que la reacción se completó en base al análisis por HPLC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración usando Solka-Floc como coadyuvante de filtración. A continuación se cambió el disolvente del producto de anisol de etanol a acetonitrilo para la siguiente etapa.

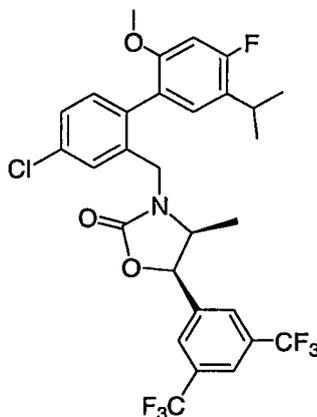
Bromación de 3 a 4:

20 El anisol 3 se diluye en acetonitrilo (1,72 l, 4 ml de MeCN/ mmol de 3). Esta mezcla se calienta a 35 °C, y se añade NBS (1,1 eq., 84 g) en una única adición de sólido. La reacción se completa en 2-4 horas. La solución se concentra hasta un volumen total de 400 ml y se diluye con 1 l de tolueno. A continuación se lava la solución con tiosulfato sódico y agua para retirar el producto secundario de succinimida. A continuación se concentra la fase orgánica y se cambia el disolvente a tolueno.

Conversión del bromuro de arilo 4 en ácido borónico 5:

30 Se cargó un matraz de reacción de vidrio de 75 l con 1,87 kg del bromuro de arilo 4 (7,6 mol), que se añadió en forma de una solución en tolueno de 6,4 kg de 4 al 29,1% en peso. Esta solución se diluyó con 5,6 l de THF. El recipiente se lavó abundantemente con nitrógeno, y se añadió borato de tri-isopropilo (1,35 eq., 2,35 l, 10,3 mol). La mezcla se enfrió a < -70 °C. A continuación se añadieron lentamente 5,9 l de *n*-BuLi 1,6 M en hexanos (9,5 mol) durante 4 horas, manteniendo una temperatura < -55 °C. 30 minutos después de completar la adición de *n*-BuLi, la reacción se completó según el análisis por LC. La reacción se calentó a -35 °C y se interrumpió con una solución 3,0 M de H_2SO_4 (5,6 l). La fase acuosa después de la interrupción debería ser ácida (pH - 2). Se añadió MTBE (7,5 l) a la mezcla para diluir la fase orgánica. La mezcla se agitó (15 min) y la fase acuosa se desechó. La fase orgánica se lavó con otros 5,6 l de solución 3,0 M de H_2SO_4 (15 min). Después de separarse las fases nuevamente, la fase orgánica de MTBE/Tolueno se extrajo dos veces con KOH 1 M (primero 15,1 l y a continuación 7,6 l). Se combinaron los dos extractos de KOH, se diluyeron con 2-propanol (6,4 l) y se enfriaron a 15 °C. A continuación la solución se acidificó lentamente a pH - 2 usando ácido sulfúrico 3,0 M (7,6 l) mientras se mantenía la temperatura a 15-20 °C. La suspensión resultante se agitó durante 1 h y a continuación se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (2 x 6 l) y se secó en una corriente de aire durante 1 día. El sólido filtrado se colocó en un horno al vacío a 50 °C durante 2-3 días para descomponer las impurezas de diarilo y para secar el sólido. Se aisló un sólido cristalino de color blanquecino para producir 1,59 kg del ácido borónico 5.

Ejemplo 79



5 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4-cloro-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa A: 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno

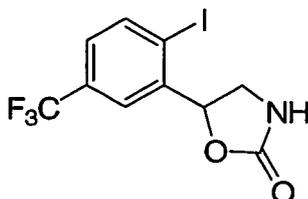
Una mezcla de 2-bromo-5-cloro-tolueno (2,00 g, 9,75 mmol), NBS (2,08 g, 11,7 mmol) y una cantidad catalítica de AIBN en tetracloruro de carbono (50 ml) se agitó en condiciones de reflujo durante 4 h. Los datos de TLC (EtOAc:hexano = 5:95) no mostraron ningún material de partida. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano = 5:95 como eluyente. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H).

Etapa B: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-bromo-5-clorobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

15 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (0,050 g, 0,16 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C, se añadió NaH (7,6 mg, 0,19 mmol, 60%). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió el compuesto del título de la Etapa A (0,059 g, 0,21 mmol). La mezcla completa se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto del título se obtuvo después de purificación por TLC preparativa usando EtOAc:hexano = 2:8 como eluyente. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa C: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4-cloro-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

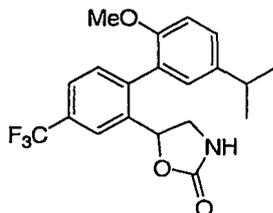
25 Una mezcla de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-bromo-5-clorobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (44 mg, 0,085 mmol), ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (Ejemplo 78, 23 mg, 0,11 mmol), carbonato potásico (25 mg, 0,18 mmol) y una cantidad catalítica de PdOAc en una mezcla 4:1 de acetona/agua se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró la acetona y se añadió agua. La fase orgánica se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 ml). Las fases de cloruro de metileno combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido después de HPLC preparativa de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 8,0 Hz, ½ H), 5,44 (d, J = 8,0 Hz, ½ H), 4,85 (d, J = 10,0 Hz, ½ H), 4,82 (d, J = 10,0 Hz, ½ H), 4,03 (d, J = 16,0 Hz, ½ H), 3,84 (m, 1½ H), 3,80 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 1,20 (m, 6H), 0,56 (d, J = 6,5 Hz, 3/2 H), 0,38 (d, J = 6,5 Hz, 3/2 H). LC-MS (M+1): 604,3, 4,61 min.

Ejemplo 805-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-onaEtapas A: 2-yodo-5-(trifluorometil)benzaldehído

- 5 A una solución de 2-yodo-5-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 2, 42 g) en CH₂Cl₂ (300 ml) a -78 °C se añadió una solución de DIBAL en CH₂Cl₂ (175 ml, 1 M) durante 30 minutos. Se formó un precipitado. La reacción se calentó a 0 °C. Se añadió gota a gota una cantidad adicional de 25 ml de la solución de DIBAL durante 30 minutos. La reacción se vertió en 200 ml de HCl acuoso 2 N, se diluyó con éter y se agitó 1 hora. El análisis por TLC indica aún la presencia de imina y se añadió una cantidad adicional de 100 ml de HCl acuoso 2 N y la reacción se agitó durante una noche. Según el análisis de TLC la imina aún estaba presente y se añadieron 200 ml de HCl acuoso 2 N y la mezcla se agitó 2 horas. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con éter. Los extractos de éter se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 95:5 de hexanos/EtOAc para obtener 2-yodo-5-(trifluorometil)benzaldehído en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 10,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H).

Etapas B: 5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

- 20 A una solución a 0 °C de 0,2 g de 2-yodo-5-(trifluorometil)benzaldehído en 3 ml de EtOH se añadieron 0,13 ml de nitrometano, y a continuación 0,28 ml de una solución 2,5 N de NaOH. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h, y a continuación se neutralizó mediante la adición de 2,1 ml de una solución acuosa 0,33 N de AcOH. La mezcla se repartió entre 10 ml de agua y 10 ml de EtOAc. La fase acuosa se extrajo con 2 x 5 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se disolvió en 4 ml de MeOH y se añadieron 0,5 ml de ácido fórmico acuoso al 88%. Se añadieron aproximadamente 200 mg de una suspensión de níquel Raney y la mezcla se lavó abundantemente con H₂, y se agitó en un globo de H₂ durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una fase de Celita, se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre 10 ml de NH₄OH acuoso al 10% y 20 ml de EtOAc. La fase acuosa se extrajo con 2 x 10 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se disolvió en 2 ml de CH₂Cl₂. A la solución se añadieron 0,114 ml de diisopropilamina, y a continuación 0,065 g de trifosgeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y a continuación se diluyó con 10 ml de EtOAc y 10 ml de NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con 2 x 10 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 25S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 4% de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 4 a 100% durante 10 CV para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 350,0 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,33 (d a, J = 8 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 7 Hz, 9 Hz 1H), 5,05-5,50 (a, 1H), 4,28 (t, J = 9 Hz, 1,5H), 3,36 (dd; J = 7 Hz, 9 Hz, 1H).

Ejemplo 815-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-1-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona

- 40 A una solución de 65 mg de 5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona, 45 mg de ácido (5-isopropil-2-metoxifenil)borónico, y 66 mg de carbonato potásico en 6 ml de acetona y 1,5 ml de agua se añadieron aproximadamente 5 mg de acetato de paladio. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. Se retiró la acetona por evaporación rotatoria y el residuo se diluyó con 10 ml de EtOAc y 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 10 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 25S

Biotage Horizon, eluyendo con 1 CV de 10% de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 10 a 100% durante 10 VC para proporcionar el compuesto del título. Los datos espectrales se proporcionan en el Ejemplo 49.

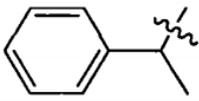
Los compuestos listados en la Tabla 2 se prepararon siguiendo los procedimientos perfilados en el Ejemplo 52:

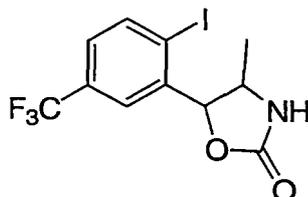
5

Tabla 3

Ejemplo	R	Datos de LC/MS (M+1)
82	 ent A	488,1
83	 ent A	504,1
84	 ent A	495,1
85	 ent A	476,2
86	 ent A, diast A	484,2
87	 ent A, diast B	484,2
88	 ent B, diast A	484,2

(Continuación)

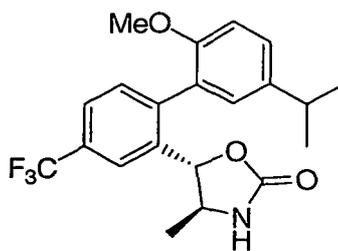
Ejemplo	R	Datos de LC/MS (M+1)
89	 ent B, diast B	484,2

Ejemplo 905-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 80 y usando nitroetano, 0,2 g de 2-yodo-5-(trifluorometil)benzaldehído proporcionaron 0,102 g del producto deseado, que se separó en los diastereómeros cis y trans por cromatografía ultrarrápida en una columna 25S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 10% de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 10 a 100% durante 10 VC.

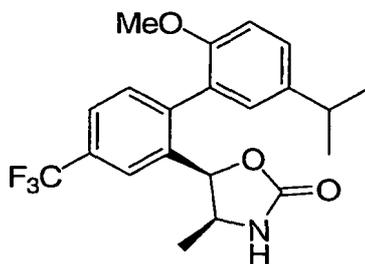
10 trans-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona: Espectro de masas (ESI) 372,1 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,39 (d, J = 4 Hz, 1H), 3,76 (dc, J = 6 Hz, 4,5 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 6 Hz, 3H).

cis-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona: Espectro de masas (ESI) 372,1 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,33 (dd, J = 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,85 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,76 (dc, J = 8 Hz, 7 Hz, 1H), 0,81 (d, J = 7 Hz, 3H).

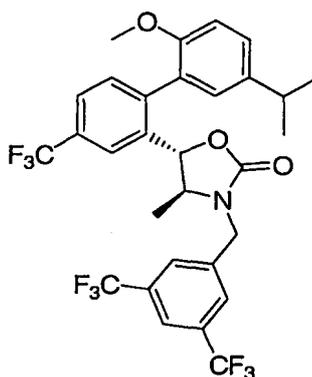
Ejemplo 91trans-5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (racémico)

20 A una solución de 0,036 g de trans-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona, 0,024 g de ácido (5-isopropil-2-metoxifenil)borónico, y 0,04 g de carbonato potásico en 2 ml de acetona y 0,5 ml de agua se añadieron aproximadamente 2 mg de acetato de paladio. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. Se retiró la acetona por evaporación rotatoria y el residuo se diluyó con 10 ml de EtOAc y 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 10 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 25S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 10% de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 10 a 100% durante 10 VC para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 394,2 (M+1). Las señales de RMN ¹H están duplicadas a causa de la atropisomería. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,80, 7,78 (s, 1H), 7,64, 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27, 7,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,00, 6,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93, 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,87, 5,81 (s, 1H), 5,16, 5,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 3,70-3,78 (m, 3,5H), 3,49 (m, 0,5H), 2,89 (m, 1H), 1,24 (m, 6H), 0,90, 0,70 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

30

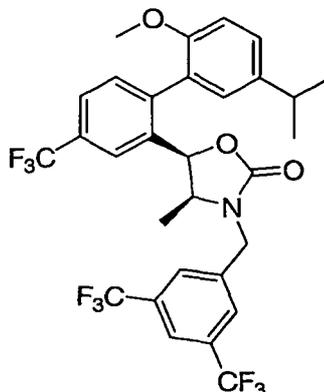
Ejemplo 92cis-5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (racémico)

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, 0,046 g de cis-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona proporcionaron el producto deseado. Espectro de masas (ESI) 394,2 (M+1). Las señales de RMN ¹H están duplicadas a causa de la atropisomería. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,89, 7,88 (s, 1H), 7,65, 7,64 (d, J ~ 7,5 Hz, 1H), 7,34, 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98, 6,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91, 6,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,83, 5,75 (s, 1H), 5,69, 5,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,75 (s, 1,8H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,32 (m, 0,6H), 2,88 (m, 1H), 1,23 (m, 6H), 0,89, 0,71 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

10 **Ejemplo 93**trans-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (racémico)

15 A una solución a 0 °C de 30 mg de trans-5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en 1 ml de DMF se añadieron 8 mg de hidruro sódico. La mezcla se agitó 10 min a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron 32 mg de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con 10 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 5 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 5 ml de salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una
 20 columna 25S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 4% de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 4 a 100% durante 10 VC para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 620,2 (M+1). Las señales de RMN ¹H están duplicadas a causa de la atropisomería. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,53-7,80 (m, 5H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,00, 6,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91, 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 0,4H), 5,15, 5,10 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,80, 4,74 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,25, 4,21 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,49 (s,
 25 1H), 3,43 (m, 0,4H), 3,18 (m, 0,5H), 2,77-2,98 (m, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,16 (m, 3H), 0,78, 0,61 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

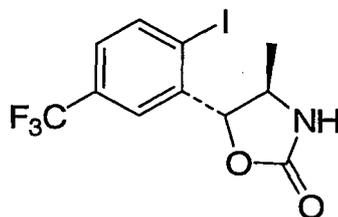
Ejemplo 94



cis-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (racémico)

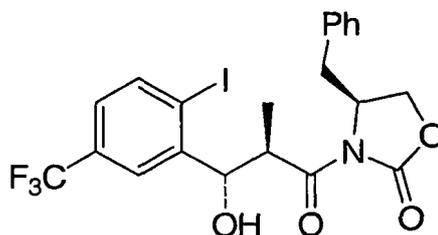
- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 93, 40 mg de cis-5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona y 42 mg de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 620,2 (M+1). Las señales de RMN ¹H están duplicadas a causa de la atropisomería. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,94 (m, 2H), 7,62-7,74 (m, 3H), 7,39, 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25, 7,17 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00, 6,78 (s, 1H), 6,87, 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,59, 5,56 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,22, 4,11 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,40 (m, 0,4H), 2,85-3,00 (m, 1H), 2,78 (m, 0,5H), 1,23 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,06 (m, 3H), 0,88, 0,69 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 95



(4R,5R)-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 15 EtapA A: (4S)-4-bencil-3-((2R,3S)-3-hidroxi-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona

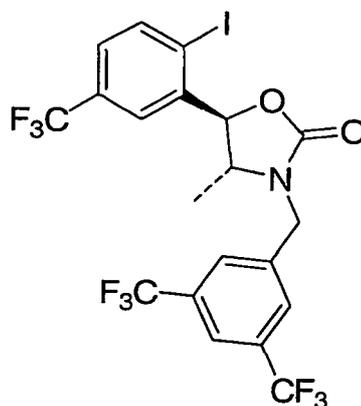


- Una mezcla de 1,8 g de 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído (Ejemplo 80, Etapa A), 1,16 g de (4S)-4-bencil-3-propionil-1,3-oxazolidin-2-ona, 0,048 g de cloruro de magnesio, 1,40 ml de trietilamina, y 0,91 ml de clorotrimetilsilano en 10 ml de EtOAc se agitó a t.a. durante 24 h, y a continuación se filtró a través de un lecho de gel de sílice de 10 x 10 cm, eluyendo con 400 ml de Et₂O. El filtrado se concentró, y se añadieron 10 ml de MeOH junto con 2 gotas de ácido trifluoroacético. Esta solución se agitó a t.a. durante 30 min y se concentró hasta un aceite de color amarillo pálido. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 65i Biotage Horizon, eluyendo con 15 VC de 10% de acetona en hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 516,2 (M-OH). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 4H), 7,07 (d a, J = 6,5 Hz, 2H), 5,18 (dd, J = 6,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,46 (dc, J = 6,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 9 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 7 Hz, 13,5 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 9,5 Hz, 13,5 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapa B: (4R,5R)-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución a 0 °C de 0,65 g de (4S)-4-bencil-3-((2R,3S)-3-hidroxi-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona en 6 ml de una mezcla 3:1 de tetrahidrofurano-agua se añadieron 0,102 g de hidróxido de litio en 1,5 ml de agua, y a continuación 0,554 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. La solución se agitó 1 h a 0 °C, momento en el que el análisis por LC/MS no mostró ningún material de partida. Se añadió una solución 1,5 M de sulfito sódico (3,7 ml) a la solución fría, que a continuación se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con 2 x 10 ml de CH₂Cl₂. Los extractos combinados de CH₂Cl₂ se extrajeron de nuevo con 20 ml de una mezcla 3:1 de agua-NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se acidificaron (pH < 1) con HCl 6 N y se extrajeron con 4 x 10 ml de EtOAc. Los extractos combinados de EtOAc se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se disolvió en 10 ml de tolueno. Se añadieron difenilfosforil azida (0,315 ml) y 0,24 ml de trietilamina y la mezcla se agitó durante una noche a 100 °C, y a continuación se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 40S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 5% de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 5 a 100% durante 10 VC para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 372,1 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,39 (d, J = 4 Hz, 1H), 3,76 (dc, J = 6 Hz, 4,5 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 6 Hz, 3H). La HPLC analítica en Chiralpak AD 4,6 x 250 mm, eluyendo con 4% de etanol en heptano a 0,75 ml/min (t_R = 21,56 min para R,R; t_R = 18,00 min para S,S) mostró un 98% de e.e.

Ejemplo 96



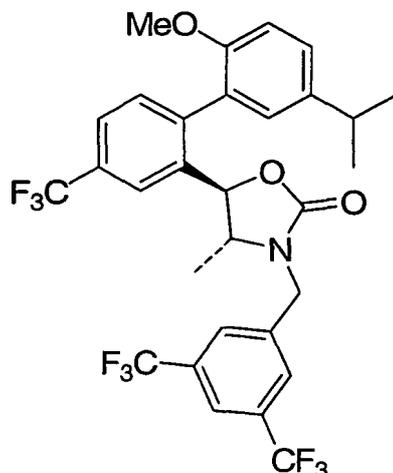
20

(4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución a 0 °C de 95 mg de (4R,5R)-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en 1 ml de DMF se añadieron 20 mg de hidruro sódico. La mezcla se agitó 10 min a 0 °C; a continuación se añadieron 94 mg de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo. La mezcla se agitó 10 min a 0 °C, y a continuación se diluyó con 10 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 10 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 25M Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 2% de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 2 a 100% durante 10 VC para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 598,1 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 3H), 7,34 (dd, J = 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,48 (dc, J = 6 Hz, 4 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

30

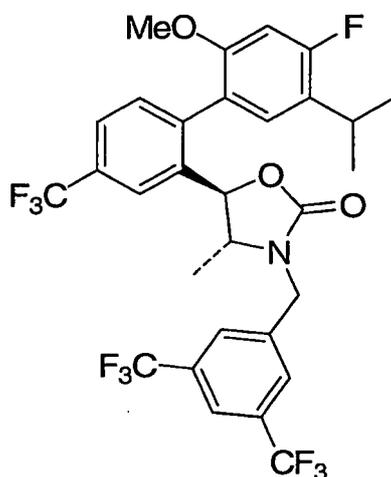
Ejemplo 97



(4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

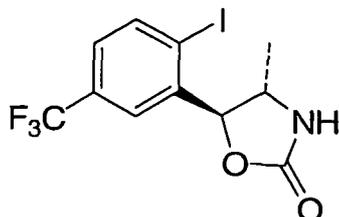
- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 81, 41 mg de (4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona y 17 mg de ácido (5-isopropil-2-metoxifenil)borónico proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 620,4 (M+1). Las señales de RMN ¹H están duplicadas a causa de la atropisomería. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,53-7,80 (m, 5H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,00, 6,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91, 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 0,4H), 5,15, 5,10 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,80, 4,74 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,25, 4,21 (d, 16 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,43 (m, 0,4H), 3,18 (m, 0,5H), 2,77-2,98 (m, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,16 (m, 3H), 0,78, 0,61 (d, J = 6,5 Hz, 3 Hz).

Ejemplo 98



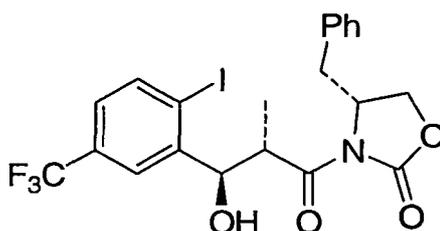
15 (4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 81, 38,5 mg de (4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona y 18 mg de ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (Ejemplo 78) proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 638,3 (M+1). Las señales de RMN ¹H están duplicadas a causa de la atropisomería. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,55-7,80 (m, 5H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,00, 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68, 6,63 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,08, 5,04 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,81, 4,75 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,26, 4,23 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,43 (m, 0,5H), 3,12-3,24 (m, 1,5H), 1,24, 1,22 (d, J = 5 Hz, 3H), 1,17, 1,06 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,84, 0,70 (d, J = 6 Hz, 3H).

Ejemplo 99

(4S,5S)-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa A: (4R)-4-bencil-3-((2S,3R)-3-hidroxi-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona



5

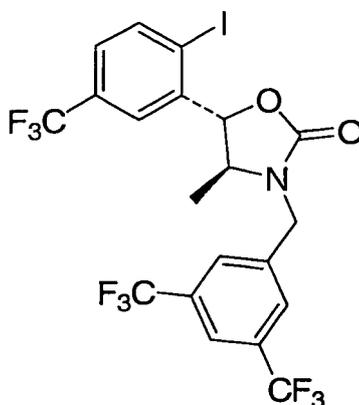
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa A, 0,72 g de 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído (Ejemplo 80, Etapa A), 0,466 g de (4R)-4-bencil-3-propionil-1,3-oxazolidin-2-ona, 0,02 g de cloruro de magnesio, 0,56 ml de trietilamina, y 0,38 ml de clorotrimetilsilano proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 516,2 (M-OH). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 4H), 7,07 (d a, J = 6,5 Hz, 2H), 5,18 (dd, J = 6,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,46 (dc, J = 6,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 9 Hz; 1H), 4,11 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 7 Hz, 13,5 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 9,5 Hz, 13,5 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

10

Etapa B: (4S,5S)-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa B, 0,214 g de (4R)-4-bencil-3-((2S,3R)-3-hidroxi-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona, 0,034 g de hidróxido de litio, 0,16 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, 0,1 ml de difenilfosforil azida, y 0,072 ml de trietilamina proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 372,1 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,39 (d, J = 4 Hz, 1H), 3,76 (dc, J = 6 Hz, 4,5 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 6 Hz, 3H). La HPLC analítica en Chiralpak AD 4,6 x 250 mm, eluyendo con 4% de etanol en heptano a 0,75 ml/min (t_R = 21,56 min para R,R; t_R = 18,00 min para S,S) mostró un 99% de e.e.

20

Ejemplo 100

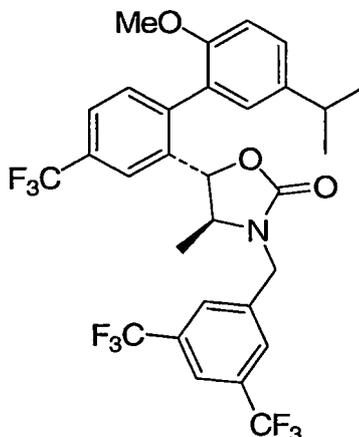
(4S,5S)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, 0,108 g de (4S,5S)-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona, 23 mg de hidruro sódico, y 107 mg de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 598,1 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (s a, 3H), 7,34 (dd, J = 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 16 Hz, 1H),

25

4,31 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,48 (dc, $J = 6$ Hz, 4 Hz, 1H), 1,55 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

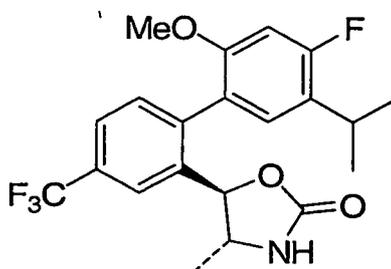
Ejemplo 101



5 (4S,5S)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 81, 40 mg de (4S,5S)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona y 17 mg de ácido (5-isopropil-2-metoxifenil)borónico proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 620,4 (M+1). Las señales de RMN ^1H están duplicadas a causa de la atropisomería. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,53-7,80 (m, 5H), 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,00, 6,76 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,91, 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,4H), 5,15, 5,10 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,80, 4,74 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,25, 4,21 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,43 (m, 0,4H), 3,18 (m, 0,5H), 2,77-2,98 (m, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,16 (m, 3H), 0,78, 0,61 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 102

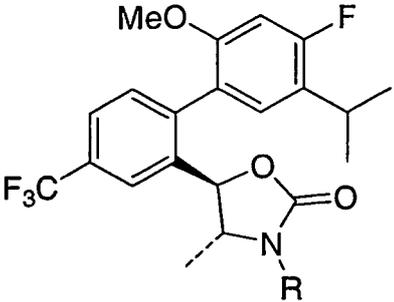
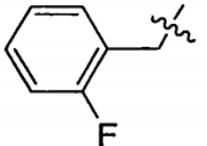
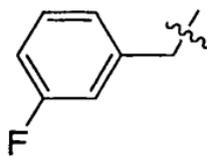
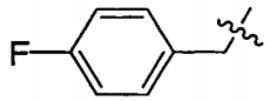
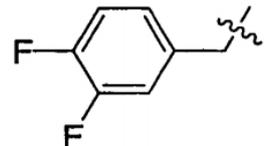
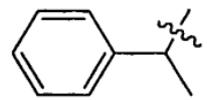
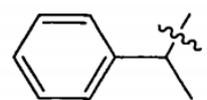
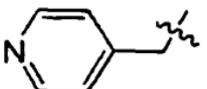


15 (4R,5R)-5-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin 2-ona

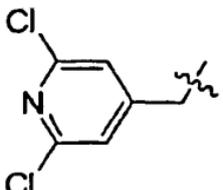
20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 81, 240 mg de (4R,5R)-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona y 171 mg de ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (Ejemplo 78) proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 412,3 (M+1). Las señales de RMN ^1H están duplicadas a causa de la atropisomería. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,79, 7,77 (s, 1H), 7,64, 7,62 (dd, $J \sim 2,5$ Hz, 8 Hz, 1H), 7,32, 7,31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,00, 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,70, 6,67 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6,47, 6,43 (s, 1H), 5,08, 5,04 (d, $J = 5$ Hz, 0,1H), 3,68-3,80 (m, 3,5H), 3,53 (m, 0,5H), 3,21 (m, 1H), 1,19-1,30 (m, 6H), 0,95, 0,77 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

25 Los compuestos listados en la Tabla 4 se prepararon a partir de (4R,5R)-5-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona siguiendo los procedimientos perfilados en el Ejemplo 96:

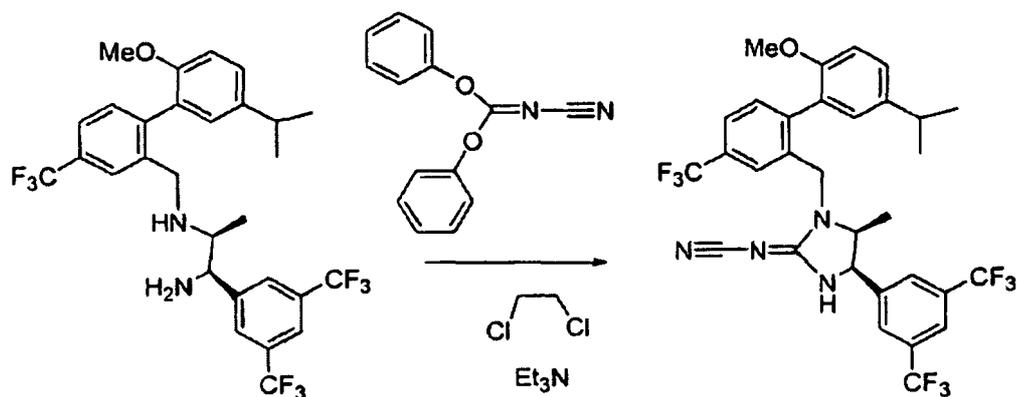
Tabla 4

Ejemplo	R	Datos de LC/MS (M+1)
		
103		520,3
104		520,3
105		520,3
106		538,4
107	 diastereómero A	516,4
108	 diastereómero B	516,4
109		503,3

(continuación)

Ejemplo	R	Datos de LC/MS (M+1)
110		571,4

Ejemplo Preparativo 111

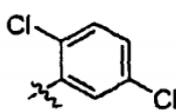
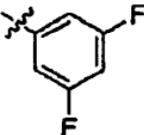


5 ((4R,5S)-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-metilimidazolidin-2-iliden)cianamida.

10 A una solución de (1R,2S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N²-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]propano-1,2-diamina (25,1 mg, 0,0424 mmol) en dicloroetano (1,5 ml) se añadieron trietilamina (15 μ l, 0,105 mmol) y cianocarbonimidato de difenilo (13 mg, 0,053 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se cargó directamente en una columna de gel de sílice para su purificación por cromatografía ultrarrápida con 10 a 40% de EtOAc/hexanos para proporcionar ((4R,5S)-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-[[5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-metilimidazolidin-2-iliden)cianamida . R_f = 0,20 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 643,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (C₆D₆, 500 MHz; atropisómeros presentes, duplicado de algunos picos) δ 6,53-8,83 (m, 10H), 3,61-4,91 (m, 3H), 3,28-2,70 (m, 5H), 1,14-1,25 (m, 6H), -0,39 - -0,26 (m, 3H).

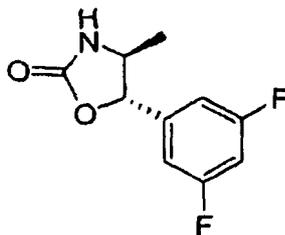
15 Los compuestos de la Tabla 5 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

Tabla 5

Compuesto	A ³	A ²	Z	LCMS (M+1)
112			CO	515,1

(continuación)

Compuesto	A ³	A ²	Z	LCMS (M+1)
113			CO	537,3
114			CO	615,3
115			CO	569,3
116			CO	637,3

Producto Intermedio 1(4S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona5 Etapa A: [(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo

A una solución a -15 °C de ((1S)-2-[metoxi(metil)amin o]-1-metil-2-oxoetil)carbamato de bencilo (1,96 g, 7,36 mmol) en THF (9,4 ml) se añadió cloruro de *i*-propil magnesio (3,6 ml de una solución 2 M en Et₂O, 7,2 mmol). La reacción se agitó a -15 °C durante 15 minutos y a continuación se añadió bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio (29,44 ml de una solución 0,5 M en THF, 14,72 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. A continuación la reacción se vertió en NH₄Cl saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera (100 ml cada uno), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15% de EtOAc/hexanos) proporcionó [(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo. R_f = 0,34 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 342,3 (M+Na)⁺.

15 Etapa B: [(1S,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de bencilo

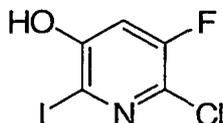
A una solución a -78 °C de [(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo (1,35 g, 4,23 mmol) en THF (75 ml) se añadió L-Selectrida (6,35 ml de una solución 1 M en THF, 6,35 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, la reacción se vertió en HCl 1 N (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera (50 ml cada uno), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5 a 40% de EtOAc/hexanos) proporcionaron [(1S,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de bencilo (producto mayoritario). LCMS = 322,3 (M+1)⁺.

Etapa C: (4S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de [(1S,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de bencilo (900 mg, 2,80 mmol) en THF (28,6 ml) se añadieron MeOH (14,3 ml) y KOH 7,5 N (7,2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera (50 ml cada uno), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (10 a 75% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5S)-5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,07$ (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 214,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,89-6,93 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,24 (s a, 1H), 5,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

5 Producto Intermedio 2



6-cloro-5-fluoro-2-yodopiridin-3-ol

10 A una solución de 6-cloro-5-fluoropiridin-3-ol (307,8 mg, 2,08 mmol) en agua (11 ml) se añadieron Na₂CO₃ (441 mg, 4,16 mmol) e I₂ (549 mg, 2,08 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH 3, se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con NaHSO₃ ac. y salmuera (50 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-cloro-5-fluoro-2-yodopiridin-3-ol. LCMS = 273,9 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H).

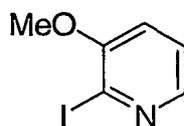
Producto Intermedio 3



15 2-bromo-6-isopropenil-3-metoxipiridina

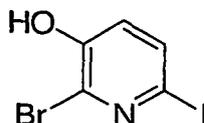
20 Se colocaron en un tubo 2-bromo-6-yodo-3-metoxipiridina (700 mg, 2,236 mmol), ácido isopropenilborónico (212 mg, 2,460 mmol), DME (7,5 ml), EtOH (2,8 ml), y Na₂CO₃ ac. 1 M (5,6 ml). La mezcla se desgasificó con N₂. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (206 mg, 0,179 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con N₂. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 16 hora s. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera (50 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 15% de EtOAc/hexanos) proporcionó 2-bromo-6-isopropenil-3-metoxipiridina. $R_f = 0,38$ (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 230,0 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

25 Producto Intermedio 4

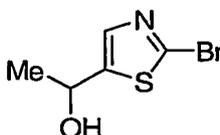


2-yodo-3-metoxipiridina

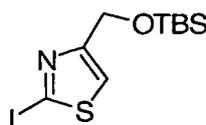
30 A una solución de 2-yodopiridin-3-ol (45,3 mg, 0,205 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (334 mg, 1,030 mmol) y MeI (25 μ l, 0,410 mmol). Después de 1 hora, la reacción se vertió en agua (10 ml), se diluyó con EtOAc (20 ml), y se lavó con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar 2-yodo-3-metoxipiridina. LCMS = 236,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,00 (dd, $J = 1,4, 4,6$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (dd, 1,4, 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Producto Intermedio 52-bromo-6-iodopiridin-3-ol

5 A una solución de 2-bromopiridin-3-ol (1,00 g, 5,80 mmol) en agua (30 ml) se añadieron Na₂CO₃ (1,23 g, 11,60 mmol) e I₂ (1,53 g, 5,80 mmol). Después de 1 hora, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), y se lavó con NaHSO₃ ac. y salmuera (50 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 a 40% de EtOAc/hexanos) proporcionó 2-bromo-6-iodopiridin-3-ol. R_f = 0,44 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 301,9 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H).

Producto Intermedio 61-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)etanol

15 A una solución a 0 °C de 2-bromo-5-formiltiazol (100,6 mg, 0,524 mmol) en THF (5 ml) se añadió MeMgBr (175 µl de una solución 3 M en Et₂O, 0,524 mmol). Después de 30 minutos, se añadió una cantidad adicional de MeMgBr (50 µl de una solución 3 M en Et₂O, 0,150 mmol). Después de 30 minutos más, la reacción se interrumpió vertiéndose en NH₄Cl saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera (25 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (0 a 80% de EtOAc/hexanos) proporcionó 1-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)etanol. R_f = 0,13 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 210,0 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,40 (s, 1H), 5,12 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Producto Intermedio 74-((*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-yodo-1,3-tiazol.EtapA A: 4-((*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1,3-tiazol

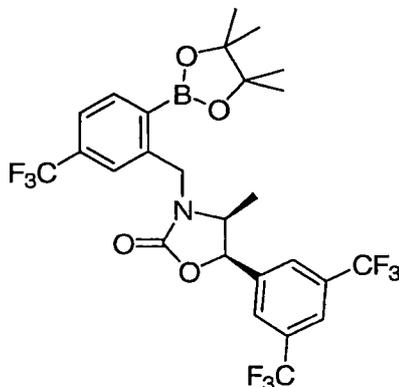
25 A una solución de 1,3-tiazol-4-ilmctanol (311,4 mg, 2,7 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió Et₃N (1,9 ml, 13,6 mmol). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió TBSOTf (776 µl, 3,38 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A continuación la reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, HCl 1 N, y salmuera (20 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 15% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 4-((*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1,3-tiazol. R_f = 0,28 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 230,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,93 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

EtapA B: 4-((*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-yodo-1,3-tiazol.

35 A una solución a -78 °C de 4-((*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1,3-tiazol (106,4 mg, 0,465 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (465 µl de una solución 1,6 M en hexanos, 0,744 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y a continuación se añadió una solución de yodo (295 mg, 1,16 mmol) en THF (5 ml) mediante una cánula. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación se interrumpió vertiéndose en NaHSO₃ ac. (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, NaHCO₃ saturado, y salmuera (20 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (15% de EtOAc/hexanos) proporcionó

4-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2-yodo-1,3-tiazol. $R_f = 0,55$ (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 356,0 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 7,16 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

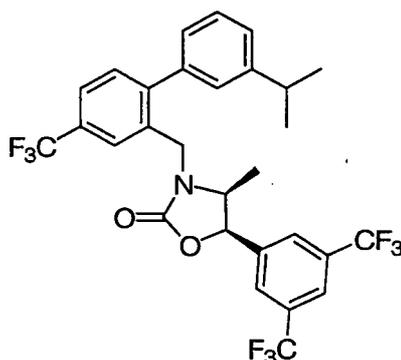
Producto Intermedio 8



5 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (975 mg, 1,633 mmol) en DMSO (16 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,24 g, 4,899 mmol), complejo [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (133 mg, 0,1633 mmol) y KOAc (320 mg, 3,266 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂, y a continuación se calentó a 80 °C durante 16 ho ras. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml), y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera (80 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de un lecho de sílice, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía de fase inversa (C-18, 10 a 95% de MeCN/agua con TFAA al 0,1%) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona. LCMS = 598,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H), 0,77 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

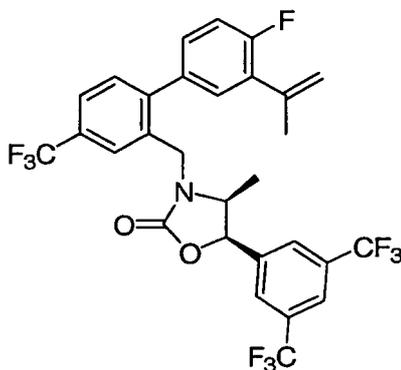
Ejemplo 118



20 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[3'-isopropil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Se colocaron en un tubo (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (52,5 mg, 0,0879 mmol), ácido 3-isopropilbencenoborónico (17,3 mg, 0,106 mmol), DME (370 μ l), EtOH (120 μ l), y Na₂CO₃ acuoso 1 M (264 μ l, 0,264 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (10,2 mg, 8,8 x 10⁻³ mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con N₂. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante dos horas. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 15% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[3'-isopropil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,29$ (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 590,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,26-1,28 (m, 6H), 0,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

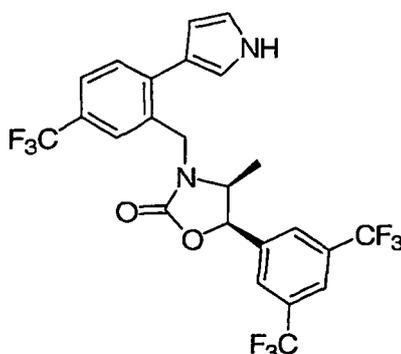
Ejemplo 119



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-3'-isopropenil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona.

- 5 Se colocaron en un tubo (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[3'-cloro-4'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 146) (30,2 mg, 0,0504 mmol), ácido isopropenilborónico (27 mg, 0,31 mmol), cloruro de 1,1-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno paladio (5,5 mg, $8,4 \times 10^{-3}$ mmol), THF (350 μ l) y K_2CO_3 ac. 1 M (350 μ l). El tubo se desgasificó con nitrógeno, se cerró herméticamente, y se calentó a 100 °C durante 5 horas. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 15% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-3'-isopropenil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,29$ (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 606,2 ($M+1$)⁺. RMN ¹H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,86 (s, 1H), 7,70 (s, 3H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 5,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,90 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 0,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).
- 10
- 15

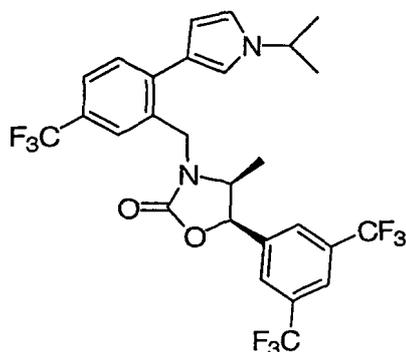
Ejemplo 120



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-(1H-pirrol-3-il)-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona

- 20 A una solución a 0 °C de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[5-(trifluorometil)-2-[1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il]bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 149) (22,6 mg, 0,0326 mmol) en THF (2 ml) se añadió TBAF (65 μ l de una solución 1 M en THF, 0,065 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (35 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (25 a 60% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-(1H-pirrol-3-il)-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,11$ (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 537,1 ($M+1$)⁺. RMN ¹H ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 6,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 0,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).
- 25

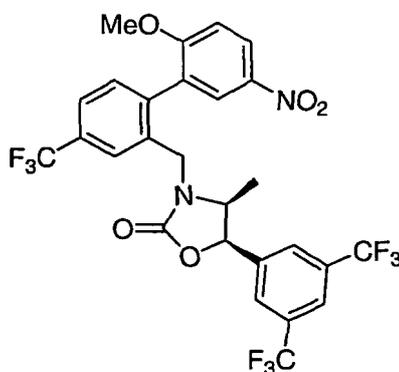
Ejemplo 121



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(1-isopropil-1H-pirrol-3-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-(1H-pirrol-3-il)-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona (6,8 mg, 0,0127 mmol) (Ejemplo 120) en DMSO (300 μ l) se añadió KOH en polvo (3,6 mg, 0,0643 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 2-yodopropano (3,2 μ l, 0,032 mmol). Después de 1,5 horas de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml), y la mezcla se extrajo, primero con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml) y a continuación con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. La purificación del residuo por PTLC (25% de EtOAc/hexanos) proporcionó
- 10 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(1-isopropil-1H-pirrol-3-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,33$ (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 579,2 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,85 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,24 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,76 (m, 1H),
- 15 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 0,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 122

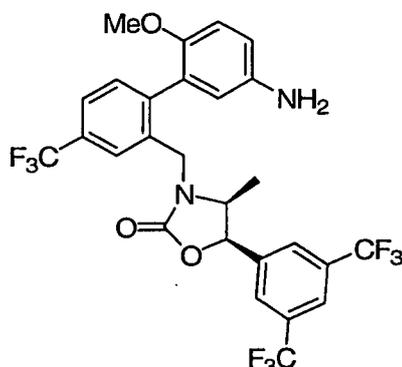


(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-5'-nitro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 20 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 143) (159,4 mg, 0,276 mmol) en HOAc (5 ml) se añadió HNO_3 (1,5 ml). Después de 45 minutos, se añadió una cantidad adicional de HNO_3 (1,5 ml). 45 minutos después, la reacción se interrumpió vertiéndose en agua enfriada con hielo (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (75 ml), y la fase orgánica se lavó con NaOH 1 N, NaHCO_3 saturado, y salmuera (25 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (8 a 40% de EtOAc/hexanos) proporcionó
- 25 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-5'-nitro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,11$ (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 623,1 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (CDCl_3 , 500 MHz, rotámeros presentes) δ 8,34 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,66 (d, $J = 8,0$ Hz), 5,28 (d, $J = 8,2$ Hz), 4,89-4,94 (m, 1H), 3,74-4,09 (m, 5H), 0,61 (d, $J = 6,6$ Hz), 0,47 (d, $J = 6,5$ Hz).

30

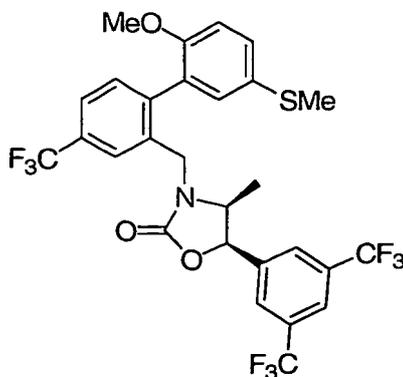
Ejemplo 123



(4S,5R)-3-[[5'-amino-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-5'-nitro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 122) (48,2 mg, 0,077 mmol) en EtOAc (4 ml) se añadió PtO₂ (12 mg) y la reacción se puso en atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó vigorosamente. Después de 45 minutos, el catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de gel de sílice con 100% de EtOAc. El filtrado se concentró para proporcionar
- 10 (4S,5R)-3-[[5'-amino-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,20 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 593,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, rotámeros presentes) δ 7,85 (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 4H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74-6,84 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,45-5,54 (m, 1H), 4,82-4,87 (m, 1H), 3,64-4,17 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 0,43-0,53 (m, 3H).

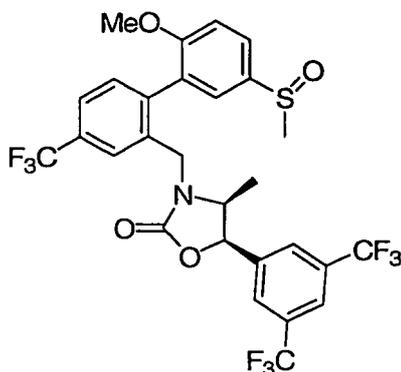
Ejemplo 124



- 15 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-5'-(metiltio)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- A una solución de (4S,5R)-3-[[5'-amino-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 123) (40 mg, 0,0676 mmol) en CHCl₃ (1 ml) que se había desgasificado con N₂ se añadió disulfuro de metilo (10 μl, 0,101 mmol) y nitrito de *t*-butilo (16 μl, 0,135 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con hexanos (3 ml). La solución se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con 25% de EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se purificaron de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice con 5 a 25% de EtOAc/hexanos para proporcionar
- 20 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-5'-(metiltio)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,52 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 624,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz, rotámeros presentes) δ 6,94-7,85 (m, 9H), 5,58 (d, J = 8,1 Hz), 5,25 (d, J = 7,8 Hz), 4,94 (d, J = 15,8 Hz), 4,85 (d, J = 15,7 Hz), 3,65-4,12 (m, 5H), 2,47 (s), 2,44 (s), 0,54 (d, J = 6,6 Hz), 0,40 (d, J = 6,6 Hz).
- 25

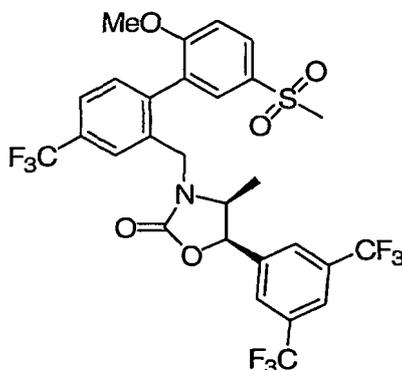
Ejemplo 125



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-5'-(metilsulfinil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 A una solución a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-5'-(metiltio)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 124) (32,5 mg, 0,0522 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió *m*-CPBA (14,6 mg, 77% de pureza, 0,0652 mmol). La reacción se calentó lentamente hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación se diluyó con EtOAc (35 ml), y se lavó con NaHSO_3 ac., salmuera, NaHCO_3 saturado, y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 a 100% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-5'-(metilsulfinil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,10$ (75% de EtOAc/hexanos). LCMS = 640,1 ($\text{M}+1$)⁺. RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7,10-7,86 (m, 9H), 4,87-5,59 (m, 2H), 3,56-4,14 (m, 5H), 2,79 (s), 2,75 (s), 2,73 (s), 0,61 (d, $J = 6,5$ Hz), 0,57 (d, $J = 6,4$ Hz), 0,46 (d, $J = 6,4$ Hz), 0,43 (d, $J = 6,5$ Hz).

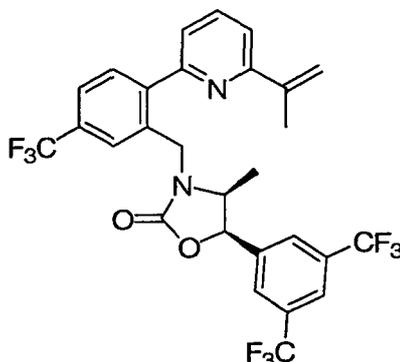
Ejemplo 126



- 15 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-5'-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

- 20 A una solución a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-5'-(metiltio)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 124) (7,8 mg, 0,013 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió *m*-CPBA (14 mg, 77% de pureza, 0,063 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se diluyó con EtOAc (35 ml), se lavó con NaHSO_3 ac., salmuera, NaHCO_3 saturado, y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por PTLC (50% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-5'-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,11$ (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 656,2 ($\text{M}+1$)⁺. RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz, rotámeros presentes) δ 7,99-8,02 (m, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,58-7,72 (m, 4H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 5,55 (d, $J = 8,0$ Hz), 5,26 (d, $J = 8,1$ Hz), 4,91-4,97 (m, 1H), 3,63-4,03 (m, 5H), 3,12 (s), 3,10 (s), 0,62 (d, $J = 6,6$ Hz), 0,48 (d, $J = 6,6$ Hz).

Ejemplo 127



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(6-isopropenilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

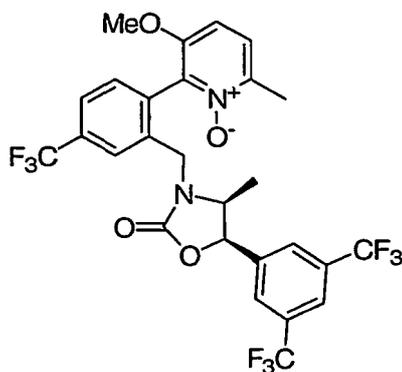
5 Etapa A: 2-bromo-6-isopropenilpiridina

Se colocaron en un tubo 2,6-dibromopiridina (100 mg, 0,422 mmol), ácido isopropenilborónico (40 mg, 0,464 mmol), DME (1,5 ml), EtOH (500 μ l), y Na_2CO_3 acuoso 1 M (1 ml, 1,0 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 . A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37 mg, 0,032 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con N_2 . El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5% de EtOAc/hexanos) proporcionó 2-bromo-6-isopropenilpiridina. $R_f = 0,45$ (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 200,0 ($\text{M}+1$)⁺. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,32 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).

15 Etapa B: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(6-isopropenilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Se colocaron en un tubo 2-bromo-6-isopropenilpiridina (17,5 mg, 0,0878 mmol), (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona (26,2 mg, 0,0439 mmol), DME (190 μ l), EtOH (62 μ l), y Na_2CO_3 acuoso 1 M (100 μ l, 0,1 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 . A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9 mg, $7,8 \times 10^{-3}$ mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con N_2 . El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5 a 25% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(6-isopropenilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,15$ (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 589,1 ($\text{M}+1$)⁺. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,81-7,85 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,69-7,69 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,06 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 0,50 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

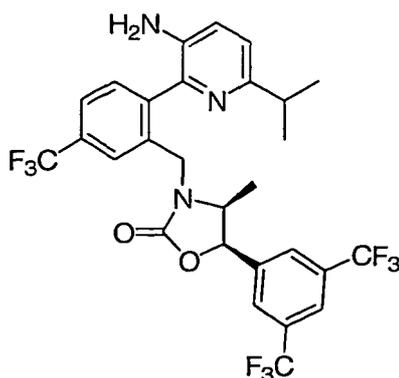
Ejemplo 128



30 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(3-metoxi-6-metil-1-oxidopiridin-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución a 0 °C de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluoro metil)fenil]-3-[2-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 174) (7,6 mg, 0,0128 mmol) en CH₂Cl₂ (1,3 ml) se añadió *m*-CPBA (5,8 mg, 77% de pureza, 0,0256 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml), y se lavó con NaHSO₃ ac., K₂CO₃ saturado, y salmuera (5 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por PTLC (50% de Et₂O/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título. R_f = 0,23 (50% de Et₂O/CH₂Cl₂). LCMS = 609,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,11-3,96 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 0,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

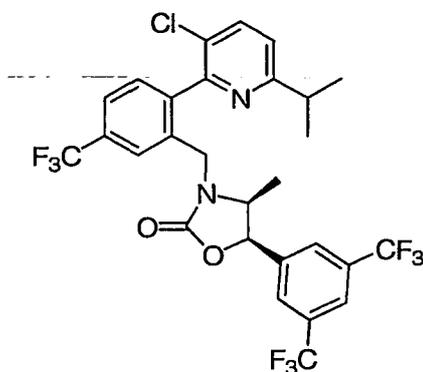
10 Ejemplo 129



(4S,5R)-3-[2-(3-amino-6-isopropilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(6-isopropenil-3-nitropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 177) (19,3 mg, 0,0305 mmol) en EtOH (300 μl) se añadió Pd al 10%/C (5 mg). La reacción se puso en atmósfera de H₂ (globo) y se agitó vigorosamente. Después de 90 minutos, la mezcla se cargó en una placa de PTLC y se purificó (30% de EtOAc/hexanos, desarrollado dos veces), proporcionando (4S,5R)-3-[2-(3-amino-6-isopropilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,63 (30% de EtOAc/hexanos, desarrollado dos veces). LCMS = 606,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 5,53-5,52 (m, 1H), 4,92 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,00-2,95 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 6H), 0,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H).

Ejemplo 130

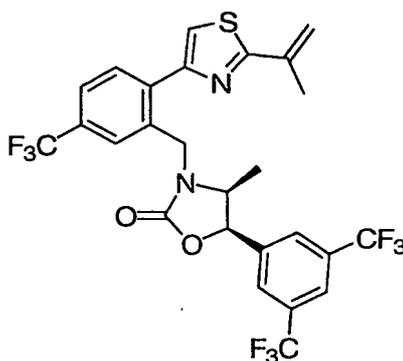


(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(3-cloro-6-isopropilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de CuCl₂ (9,3 mg) y nitrito de *t*-butilo (6,6 μl, 0,0559 mmol) en MeCN (300 μl) se añadió (4S,5R)-3-[2-(3-amino-6-isopropilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 129) (16,9 mg, 0,0279 mmol) en MeCN (300 μl) mediante una cánula. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua y

salmuera (8 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por PTLC (30% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(3-cloro-6-isopropilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,56 (30% de EtOAc/hexanos). LCMS = 625,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 1,30-1,32 (m, 6H), 0,53 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 131



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2-isopropenil-1,3-tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

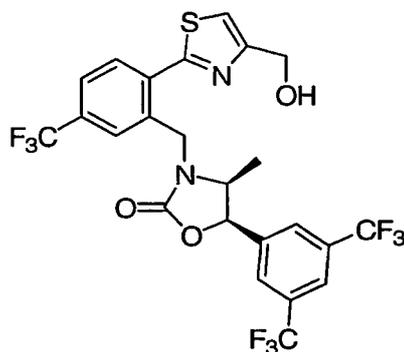
Etapa A: 4-bromo-2-isopropenil-1,3-tiazol

Se colocaron en un tubo 2,4-dibromotiazol (100 mg, 0,411 mmol), ácido isopropenilborónico (39 mg, 0,452 mmol), DME (1,625 ml), EtOH (563 μl), y Na₂CO₃ acuoso 1 M (1,03 ml, 1,03 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0,0206 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con N₂. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 2 hora s. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 15% de EtOAc/hexanos) proporcionó 4-bromo-2-isopropenil-1,3-tiazol; los datos de RMN mostraron una impureza presente que no se retiró. R_f = 0,53 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 206,0 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,13 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,33 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H).

Etapa B: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2-isopropenil-1,3-tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

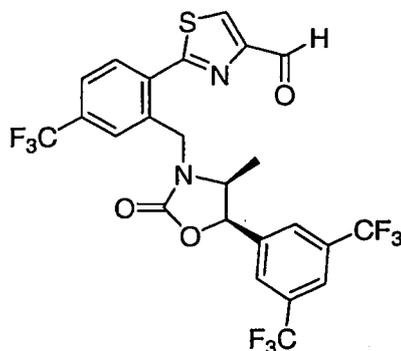
Se colocaron en un tubo 4-bromo-2-isopropenil-1,3-tiazol (20 mg, 0,097 mmol), (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona (29,4 mg, 0,0492 mmol), THF (340 μl), K₂CO₃ acuoso 1 M (340 μl), y cloruro de 1,1-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno paladio (3,2 mg, 4,9 x 10⁻³ mmol). La mezcla se desgasificó con N₂. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1,5 ho ras. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5 a 25% de EtOAc/hexanos) y a continuación por PTLC (90% de CH₂Cl₂/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2-isopropenil-1,3-tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,16 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 595,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,64-7,76 (m, 5H), 7,38 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 0,59 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 132



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

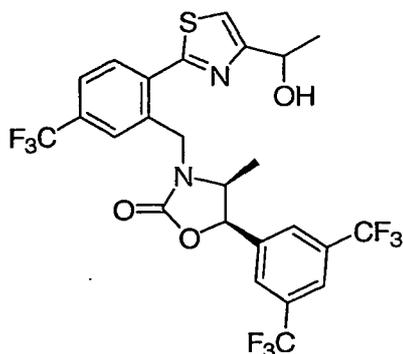
- 5 A una solución a 0 °C de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluoro metil)fenil]-3-[2-[4-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil]-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 178) (54,0 mg, 0,0774 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF (194 µl de una solución 1 M en THF, 0,194 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se interrumpió vertiéndose en NH₄Cl saturado (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró.
- 10 La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,11 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 585,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70-7,73 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 5,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,55 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 0,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 133**

2-[2-((4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-carbaldehído

- 20 A una solución a 0 °C de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluoro metil)fenil]-3-[2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 132) (40,9 mg, 0,070 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió DMP (59,4 mg, 0,140 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. A continuación la reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (50% de EtOAc/hexanos) proporcionó 2-[2-((4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-carbaldehído. R_f = 0,24 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 583,1 -(M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 10,09 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 0,75 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
- 25

Ejemplo 134



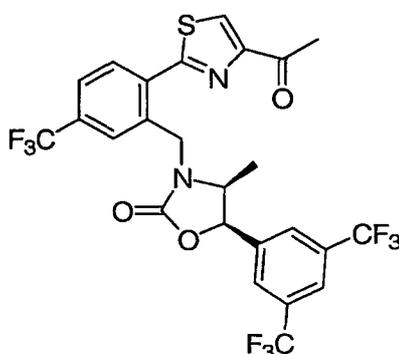
(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-[4-(1-hidroxi-etil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

5 A una solución a -40 °C de 2-[2-(((4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-carbaldehído (Ejemplo 133) (43,9 mg, 0,075 mmol) en Et₂O (7,5 ml) se añadió MeMgBr (30 µl de una solución 3 M en Et₂O, 0,10 mmol). La reacción se monitorizó de cerca mediante TLC y se añadió gota a gota MeMgBr adicional hasta que se consumió casi todo el aldehído de partida. En este momento, la reacción se interrumpió vertiéndose en NH₄Cl saturado (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5 a 50% de EtOAc/hexanos) proporcionó

10 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-[4-(1-hidroxi-etil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,17 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 599,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,70-7,86 (m, 6H), 7,31-7,32 (m, 1H), 5,53-5,55 (m, 1H), 5,35-5,41 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,57-4,62 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 1,61-1,63 (m, 3H), 0,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

15

Ejemplo 135



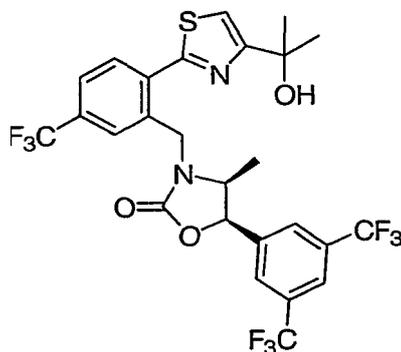
(4S,5R)-3-[2-(4-acetil-1,3-tiazol-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

20 A una solución a 0 °C de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluoro metil)fenil]-3-[2-[4-(1-hidroxi-etil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 134) (31,0 mg, 0,052 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadió DMP (55 mg, 0,130 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-3-[2-(4-acetil-1,3-tiazol-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,26 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 597,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 8,27 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77-7,82 (m, 4H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 0,71 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

25

30

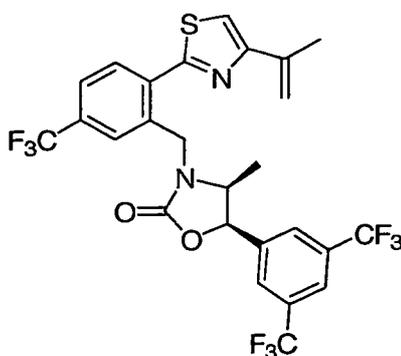
Ejemplo 136



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 A una solución a -40 °C de (4S,5R)-3-[2-(4-acetil-1,3-tiazol-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 135) (38,1 mg, 0,064 mmol) en THF/heptanos (1:1, 8 ml) se añadió MeMgBr (21 µl de una solución 3 M en Et₂O, 0,07 mmol). La temperatura se mantuvo entre -40 °C y -20 °C y la reacción se monitorizó de cerca mediante TLC; se añadió gota a gota MeMgBr adicional hasta que se consumió casi toda la cetona de partida.
- 10 En este momento, la reacción se interrumpió vertiéndose en NH₄Cl saturado (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10 a 60% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,20 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 613 (M+1)⁺. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 3H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,01 (s, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 0,64 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
- 15

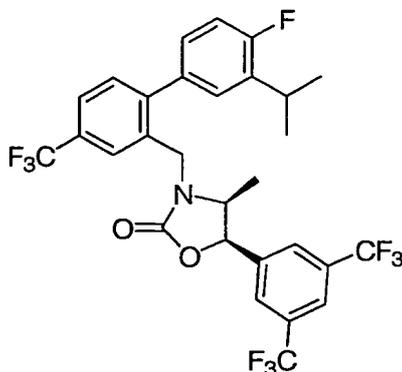
Ejemplo 137



- 20 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(4-isopropenil-1,3-tiazol-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

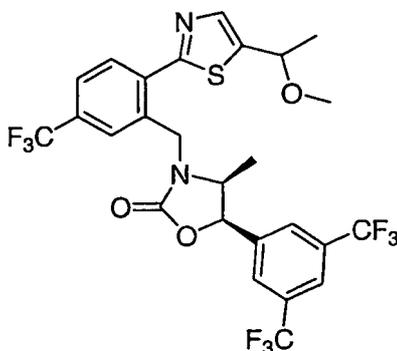
- A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 136) (9,5 mg, 0,015 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (20 mg, 0,105 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 30 minutos y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (35 ml), y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (25% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(4-isopropenil-1,3-tiazol-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,55 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 595,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,78-7,83 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 0,63 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
- 25
- 30

Ejemplo 138



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-3'-isopropil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

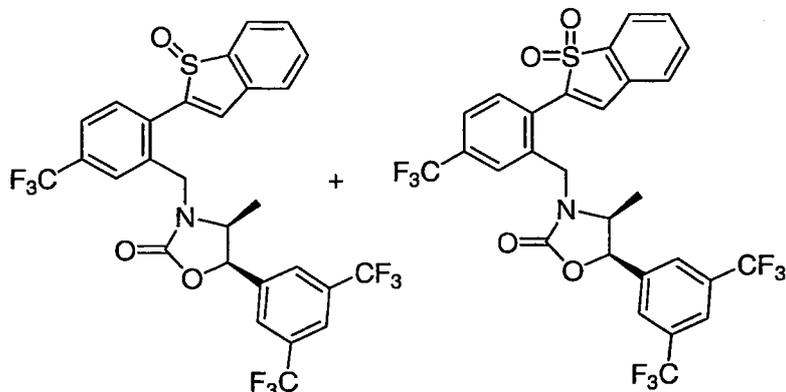
- 5 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-3'-isopropenil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 119) (18,8 mg, 0,031 mmol) en EtOH (4,5 ml) se añadió Pd al 10%/C (15 mg). La reacción se puso en atmósfera de H₂ (globo) y se agitó vigorosamente. Después de 45 minutos, el catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 15% de EtOAc/hexanos. La purificación adicional por PTLC con 75% de CH₂Cl₂/hexanos proporcionó
- 10 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-3'-isopropil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,35 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 608,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,86 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H), 5,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 1,25-1,29 (m, 6H), 0,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 139**

(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-[5-(1-metoxietil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 20 A una solución a 0 °C de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluoro metil)fenil]-3-[2-[5-(1-hidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 154) (13,2 mg, 0,0221 mmol) en THF (1 ml) se añadió NaHMDS (26,5 µl de una solución 1 M en THF, 0,0265 mmol) seguido de MeI (1 gota). Después de 1,5 horas, se añadieron a la reacción cantidades adicionales de NaHMDS (15 µl de una solución 1 M en THF, 0,015 mmol) y MeI (1 gota). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a continuación se interrumpió vertiéndose
- 25 en NH₄Cl saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (35 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15 a 75% de EtOAc/hexanos) proporcionó
- 30 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-[5-(1-metoxietil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,37 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 613,0 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,87 (s, 1H), 7,74-7,82 (m, 5H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63-5,66 (m, 1H), 5,08-5,14 (m, 1H), 4,83-4,88 (m, 1H), 4,64-4,68 (m, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,34 (m, 3H), 1,60 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

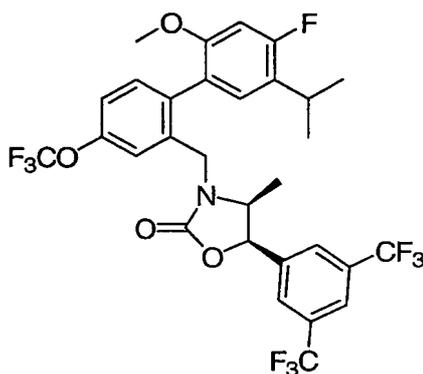
Ejemplos 140 y 141



5 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-(1-oxido-1-benzotien-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona y (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(1,1-dioxido-1-benzotien-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-3-[2-(1-benzotien-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 150) (14,5 mg, 0,024 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió *m*-CPBA (16 mg, 77% de pureza, 0,071 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHSO₃ ac. (15 ml), NaHCO₃ saturado (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por PTLC (25% de EtOAc/hexanos, 2 eluciones) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(1,1-dioxido-1-benzotien-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona y 2,2 mg (15%) de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-(1-oxido-1-benzotien-2-il)-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona. Datos para **141**: R_f = 0,09 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 636,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68-7,77 (m, 5H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 0,70 (d, J = 6,7 Hz, 3H). Datos para **140**: R_f = 0,06 (25% de EtOAc/hexanos). LCMS = 620,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,15-7,95 (m, 11H), 5,72-5,75 (m, 1H), 5,36 (d, J = 15,6 Hz), 5,07 (d, J = 15,8 Hz), 4,41 (d, J = 16,0 Hz), 4,22 (d, J = 15,8 Hz), 3,88-4,08 (m, 1H), 0,68 (d, J = 6,6 Hz), 0,61 (d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 142



20 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-{[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometoxi)bifenil-2-il]metil}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa A: 2-(bromometil)-1-nitro-4-(trifluorometoxi)benceno

Se enfrió ácido nítrico fumante (5 ml) a 0 °C y se añadió bromuro de 3-(trifluorometoxi)bencilo (1 ml, 6,16 mmol). Después de 15 minutos, la reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, y salmuera (75 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 15% de EtOAc/hexanos) proporcionó 2-(bromometil)-1-nitro-4-(trifluorometoxi)benceno R_f = 0,54 (15% de EtOAc/hexanos). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 4,82 (s, 2H).

Etapa B: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-nitro-5-(trifluorometoxi)encil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (840 mg, 2,68 mmol) en DMA (25 ml) se añadió NaHMDS (2,68 ml de una solución 1 M en THF, 2,68 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y a continuación se añadió mediante una cánula 2-(bromometil)-1-nitro-4-(trifluorometoxi)benzoceno (967 mg, 3,22 mmol) en DMA (5 ml). Después de 15 minutos, la reacción se vertió en NH₄Cl saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera (40 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5 a 25% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-nitro-5-(trifluorometoxi)encil]-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,10 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 533,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa C: (4S,5R)-3-[2-amino-5-(trifluorometoxi)encil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-nitro-5-(trifluorometoxi)encil]-1,3-oxazolidin-2-ona (1,07 g, 2,01 mmol) en EtOAc (30 ml) se añadió PtO₂ (100 mg, 0,44 mmol). La reacción se puso en atmósfera de H₂ (globo) y se agitó vigorosamente. Después de 1 hora, el catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (5 a 40% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-3-[2-amino-5-(trifluorometoxi)encil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,45 (40% de EtOAc/hexanos). LCMS = 503,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,03 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,35 (s a, 2H), 4,09 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 0,78 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa D: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometoxi)encil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

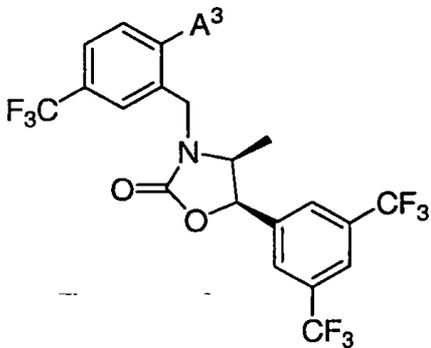
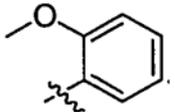
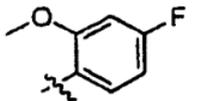
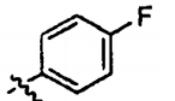
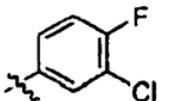
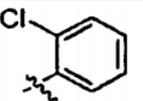
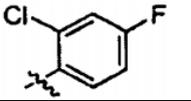
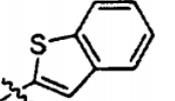
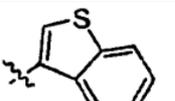
A una solución de (4S,5R)-3-[2-amino-5-(trifluorometoxi)encil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (582 mg, 1,16 mmol) en CHCl₃ (35 ml) se añadió nitrito de *t*-butilo (275 μl, 2,32 mmol). Después de 10 minutos, se añadió I₂ (736 mg, 2,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación se calentó a 65 °C durante 2 horas. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con NaHSO₃ acuoso, agua, salmuera, NaHCO₃ saturado, y salmuera (50 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2 a 15% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometoxi)encil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,30 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 614,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,89-7,91 (m, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 0,78 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa E: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometoxi)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

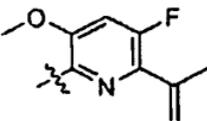
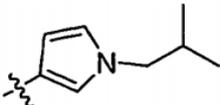
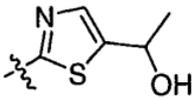
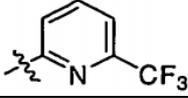
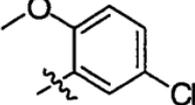
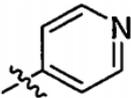
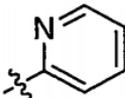
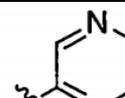
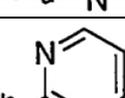
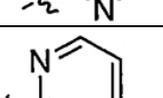
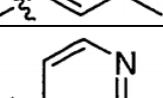
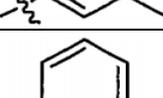
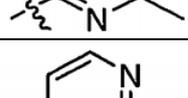
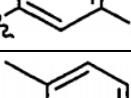
Se colocaron en un tubo de microondas (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometoxi)encil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (41,6 mg, 0,0679 mmol), ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (18 mg, 0,085 mmol), DME (305 μl), EtOH (100 μl), y Na₂CO₃ acuoso 1 M (140 μl, 0,140 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 3,4 x 10⁻³ mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con N₂. El tubo se cerró herméticamente y se irradió en un microondas durante 10 minutos a 150 °C y 200 W. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (40 ml), y se lavó con agua y salmuera (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2 a 15% de EtOAc/hexanos) proporcionó (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometoxi)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,24 (15% de EtOAc/hexanos). LCMS = 654,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, rotámeros presentes) δ 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,21-7,30 (m, 4H), 6,95-7,00 (m, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 5,59 (d, J = 8,0 Hz), 5,41 (d, J = 8,0 Hz), 4,74-4,81 (m, 1H), 3,75-4,09 (m, 5H), 3,19 (m, 1H), 1,16-1,27 (m, 6H), 0,51 (d, J = 6,7 Hz), 0,36 (d, J = 6,6 Hz).

Los compuestos de la Tabla 6 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

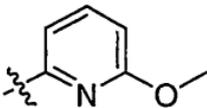
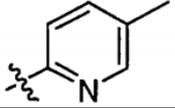
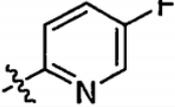
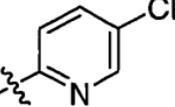
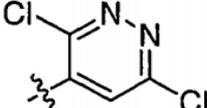
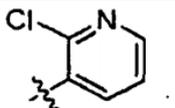
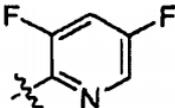
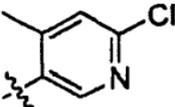
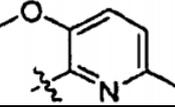
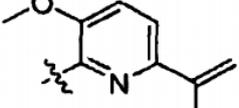
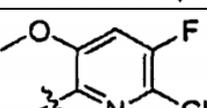
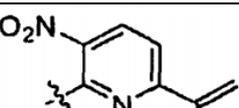
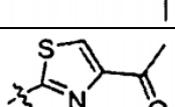
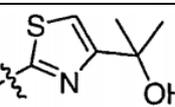
Tabla 6

		
Ejemplo	A ³	LCMS (M+1) ⁺
143		578,1
144		596,1
145		566,1
146		600,1
147		582,2
148		600,1
150		604,2
151		604,2

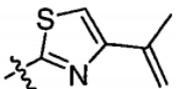
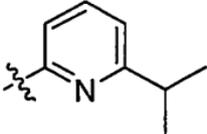
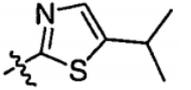
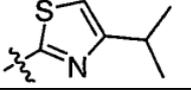
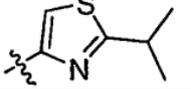
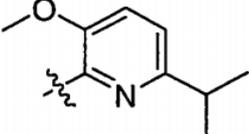
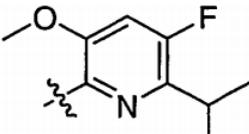
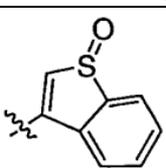
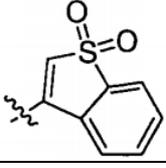
(continuación)

Ejemplo	A ³	LCMS (M+1) ⁺
152		637,2
153		593,2
154		599,1
155		617,1
156		612,2
157		549,3
158		549,2
159		550,2
160		550,4
161		563,3
162		563,3
163		563,4
164		583,1
165		563,2

(continuación)

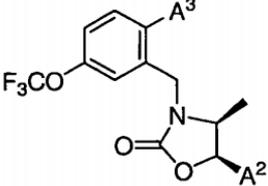
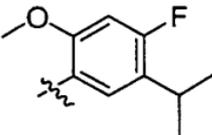
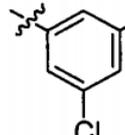
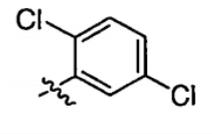
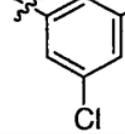
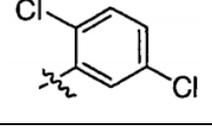
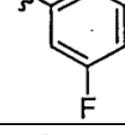
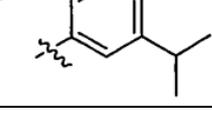
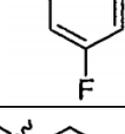
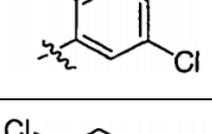
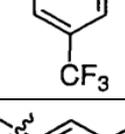
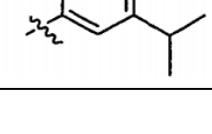
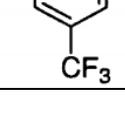
Ejemplo	A ³	LCMS (M+1) ⁺
166		579,2
167		563,2
168		567,2
169		583,1
170		618,1
171		583,1
172		585,2
173		597,2
174		593,2
175		619,2
176		631,1
177		634,1
179		597,1
180		613,1

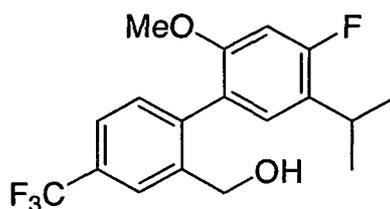
(continuación)

Ejemplo	A ³	LCMS (M+1) ⁺
181		595,1
182		591,2
183		597,1
184		597,1
185		597,1
186		621,2
187		639,2
188		620,2
189		636,2

Los compuestos de la Tabla 7 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

Tabla 7

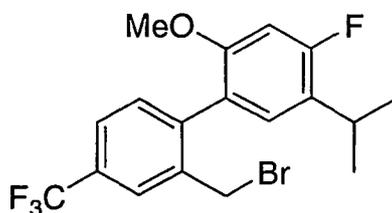
			
Ejemplo	A ³	A ²	LCMS (M+1) ⁺
190			586,3
191			566,1
192			554,3
193			554,3
194			632,2
195			640,2

Producto Intermedio 9**[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanol**

- 5 Una mezcla de [2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]metanol (Ejemplo 69) (3,09 g, 10,2 mmol), ácido (4-fluoro-5-iso-propil-2-metoxifenil)borónico (4,34 g, 20,5 mmol), (Ph₃P)₄Pd (1,42 g, 1,23 mmol) y Na₂CO₃ (9,11 g, 85,9 mmol) en benceno/EtOH/H₂O (7:1:3, 250 ml) se calentó a reflujo durante 24 h en atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía

ultrarrápida (Si, 65 x 200 mm, gradiente de 0-20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanol. $R_f = 0,50$ (20% de EtOAc en hexanos). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (s, 1 H), 7,59 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,46 (s a, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,25-3,17 (m, 1H), 1,82 (s a, 1H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

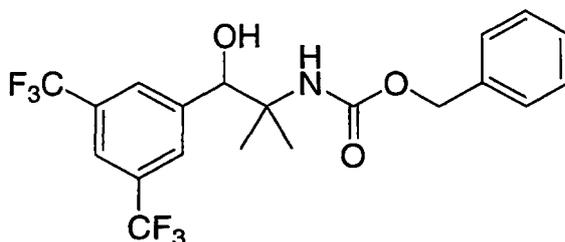
5 Producto Intermedio 10



2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil

Una solución de trifenilfosfina (3,11 g, 11,8 mmol) en CH_2Cl_2 seco (7 ml) se añadió mediante una cánula a una solución agitada de tetrabromuro de carbono (3,93 g, 11,8 mmol) y 4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanol (3,38 g, 9,87 mmol) en CH_2Cl_2 seco (56 ml) a 0 °C en atmósfera de N_2 . La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 65 x 200 mm, gradiente de 0-20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,43 (d a, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,30 (d a, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 3,76 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Producto Intermedio 11



5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4,4-dimetil-1,3-oxazolidin-2-ona

20 Etapas A: {2-[metoxi(metil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}carbamato de bencilo

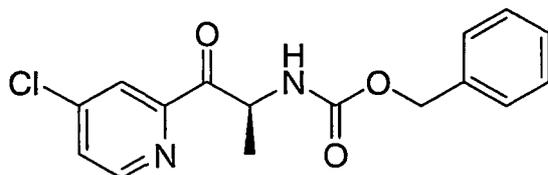
Se añadieron sucesivamente N-metilmorfolina (682 mg, 741 μl , 6,74 mmol) y cloroformiato de isobutilo (460 mg, 441 μl , 3,37 mmol) a una solución agitada de N-carbobenciloxi-2-metilalanina (0,64 g, 2,69 mmol) en CH_2Cl_2 seco a 0 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla turbia resultante se agitó a 0 °C durante 90 min. Se añadió en porciones hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (316 mg, 3,24 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió en HCl 1 N (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 40 x 160 mm, gradiente de 0-80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar {2-[metoxi(metil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}carbamato de bencilo. $R_f = 0,47$ (50% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 303,1; encontrado = 303,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,29 (m, 5H), 5,82 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).

Etapas B: (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato de bencilo

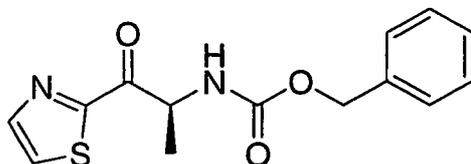
Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,77 ml, solución 1 M en tolueno, 0,708 mmol) a una solución agitada de {2-[metoxi(metil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}carbamato de bencilo (198,5 mg, 0,708 mmol) en THF seco (7,1 ml) a -78 °C en atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a -78 °C durante 4 h. Se añadieron MeOH (100 μl) y HCl 1 N (250 μl) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con Et_2O (50 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 50 ml), NaHCO_3 saturado al 50% (50 ml) y agua (50 ml), a continuación se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para obtener (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato de bencilo. $R_f = 0,40$ (20% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 244,1; encontrado = 244,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,43 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 5H), 5,34 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 1,37 (s, 6H).

Etapa C: {2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-1,1-dimetiletil}carbamato de bencilo

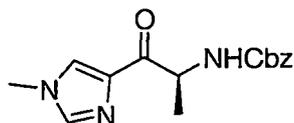
Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (1,63 ml, 1 M en THF, 1,63 mmol) a una solución agitada de 1-yodo-3,5-bis(trifluorometil)benceno (608 mg, 317 μ l, 1,79 mmol) en THF seco (1 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ y la reacción se agitó durante 30 min. La solución resultante se añadió a una solución agitada de (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato de bencilo (163,5 mg, 0,739 mmol) en THF seco (1 ml) a -20 °C y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron NH₄Cl saturado (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 25 x 160 mm, gradiente de 0-40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar {2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-1,1-dimetiletil}carbamato de bencilo. R_f = 0,40 (20% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 436,1; encontrado = 436,0 (M+1)⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,39-7,33 (m, 5H), 5,12-5,08 (m, 2H), 1,36 (s, 1H), 4,90 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Producto Intermedio 1215 [(1S)-2-(4-cloropiridin-2-il)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo

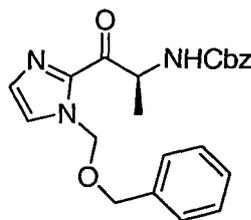
Una solución de 2-(dimetilamino)etanol (471 mg, 531 μ l, 5,28 mmol) en hexanos secos (3,3 ml) se enfrió a -5 °C y se añadió gota a gota *n*-butillitio (1,6 M en hexanos, 6,60 ml, 10,6 mmol) en atmósfera de N₂. Después de 30 min a 0 °C, la solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota mediante una cánula una solución de 4-cloropiridina (obtenida por lavado de una solución de la correspondiente sal de HCl (264 mg, 1,76 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) con K₂CO₃ saturado (Na₂SO₄) y concentrando al vacío) en hexanos (3,3 ml). La solución se tornó de color rojo oscuro y después de 1 h a -78 °C, se añadió mediante una cánula una solución del electrófilo (preparada por adición de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 1,29 ml, 2,59 mmol) a una solución de {(1S)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil}carbamato de bencilo (702 mg, 2,64 mmol) en THF seco (3,5 ml) a -15 °C en atmósfera de N₂ y agitando durante 15 min). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua (25 ml) y NH₄Cl saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 40 x 160 mm, gradiente de 0-30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar [(1S)-2-(4-cloropiridin-2-il)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo. R_f = 0,46 (20% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 319,1; encontrado = 319,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 5H), 5,78 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,11 (m, 2H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Producto Intermedio 1335 [(1S)-1-metil-2-oxo-2-(1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de bencilo

Se añadió gota a gota *n*-butillitio (1,6 M en hexanos, 1,76 ml, 2,83 mmol) a una solución agitada de 2-bromotiazol (462 mg, 251 μ l, 2,82 mmol) en THF seco (13 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂ y la reacción se agitó a -78 °C durante 45 min. Por separado, se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 0,94 ml, 1,99 mmol) a una solución agitada de {(1S)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil}carbamato de bencilo (500 mg, 1,88 mmol) en THF seco (4 ml) a -15 °C en atmósfera de N₂. Esta solución se agitó durante 15 min a -15 °C y se añadió gota a gota a la solución anterior de 2-litiotiazol a -78 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y se añadieron NH₄Cl saturado (20 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 25 x 160 mm, gradiente de 0-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar [(1S)-1-metil-2-oxo-2-(1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de bencilo. R_f = 0,28 (20% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 291,1; encontrado = 291,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,70 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 5H), 5,79 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 5,14-5,08 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Producto Intermedio 14[(1S)-1-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-oxoetil]carbamato de bencilo

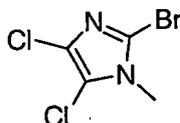
- Una solución de {(1S)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo (64 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂, y se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (120 µl de una solución 2,0 M en THF). La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 min. En un matraz separado se añadió bromuro de etilmagnesio (480 µl de una solución 2,0 M en Et₂O) a una solución de 4-yodo-1-metil-1-H-imidazol (109 mg, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 20 min y a continuación se añadió lentamente mediante una cánula a la solución anterior. La solución resultante se mantuvo en agitación durante una noche. Se añadió NH₄Cl saturado a la solución de reacción. La mezcla se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida del residuo proporcionó [(1S)-1-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-oxoetil]carbamato de bencilo. LCMS calc. = 288,14; encontrado = 288,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz), CDCl₃) δ 7,65 (s, 1 H); 7,47 (s, 1 H); 7,35-7,28 (m, 5 H); 5,93 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 5,29-5,25 (m, 1 H); 5,13 (s, 2 H); 3,73 (s, 3 H); 1,26 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Producto Intermedio 15(((1S)-2-{1-[(benciloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-1-metil-2-oxoetil]carbamato de benciloEtapa A: 1-[(benciloxi)metil]-1H-imidazol

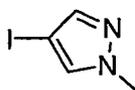
- Una mezcla de clorometiléter (4,3 ml, 29 mmol) e imidazol (6 g, 58 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo aceitoso resultante se repartió entre CH₂Cl₂ (300 ml) y agua (150 ml). A continuación el extracto orgánico se lavó con agua (2 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar 1-[(benciloxi)metil]-1H-imidazol que se usó sin purificación adicional. LCMS calc. = 189,10; encontrado = 189,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (s, 1 H); 7,40-7,30 (m, 5 H); 7,16 (t, J = 6,5 Hz, 1 H); 7,09 (t, J = 10,6 Hz, 1 H); 5,34 (s, 2 H); 4,45 (s, 2 H).

Etapa B: ((1S)-2-{1-[(benciloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo

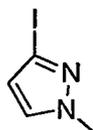
- A una solución de 1-[(benciloxi)metil]-1H-imidazol (706 mg, 3,75 mmol) en THF (4 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂, se añadió *n*-Butillitio (2,3 ml de una solución 1,6 M en hexanos). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. A una solución de {(1S)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo (200 mg, 0,75 mmol) en THF (2 ml) en atmósfera de N₂ a -15 °C, se añadió cloruro de isopropilmagnesio (375 µl de una solución 2,0 M en THF). La mezcla resultante se agitó a -15 °C durante 15 min. A continuación se añadió mediante una cánula esta mezcla a la solución anterior a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante aproximadamente 3 h, a continuación se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar ((1S)-2-{1-[(benciloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo contaminado con aproximadamente un 30% del material de partida sin reaccionar {(1S)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calc. = 394,18; encontrado = 394,2 (M+1)⁺.

Producto Intermedio 162-bromo-4,5-dicloro-1-metil-1H-imidazol

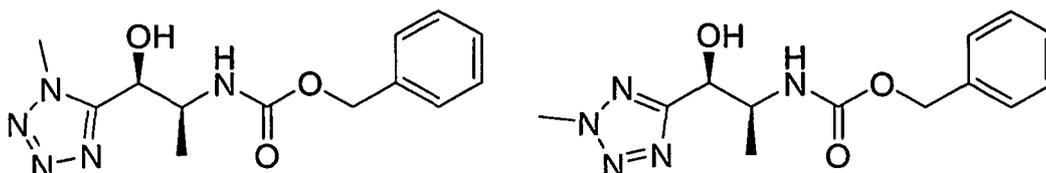
5 Una mezcla de 2-bromo-4,5-dicloroimidazol (1 g, 4,6 mmol), yoduro de metilo (346 μ l, 5,56 mmol), carbonato potásico (1,27 g, 9,2 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (148 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó vigorosamente a 70-80 °C durante 1,0 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sales inorgánicas se retiraron por filtración y se lavaron con acetonitrilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si) para proporcionar 2-bromo-4,5-dicloro-1-metil-1H-imidazol en forma de un sólido de color blanco. LCMS calc. = 230,89; encontrado = 230,9 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,61 (s, 3 H).

Producto Intermedio 174-yodo-1-metil-1H-pirazol

15 A una solución de 18-corona-6 (132 mg, 0,5 mmol) en Et₂O (8 ml) en atmósfera de N₂, se añadió *tert*-butóxido potásico (616 mg, 5,5 mmol). La mezcla se agitó mientras se introdujo 4-yodopirazol (1 g, 5 mmol) en una porción única a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de yodometano (342 μ l, 5,5 mmol) en Et₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación se diluyó la reacción con agua y se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (45 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida proporcionó 4-yodo-1-metil-1H-pirazol. LCMS calc. = 208,96; encontrado = 209,0 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (s, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 3,95 (s, 3 H).

Producto Intermedio 183-yodo-1-metil-1H-pirazol

25 Se calentó a reflujo 1-metil-1H-pirazol-3-amina (250 mg, 2,57 mmol) durante 3 h con nitrito de *tert*-butilo (336 μ l, 2,83 mmol) en diyodometano (5 ml). El disolvente y los materiales volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si) para producir 3-yodo-1-metil-1H-pirazol. LCMS calc. = 208,96; encontrado = 209,0 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H); 6,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H); 3,94 (s, 3 H).

Productos Intermedios 19 y 20

30 (4S,5S)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1,3-oxazolidin-2-ona y
(4S,5S)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

35 Etapa A: [(1S,2S)-2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-1-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo y
[(1S,2S)-2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-1-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo

Una mezcla de ((1S,2S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-ciano-1-metiletil)carbamato de bencilo (106,6 mg, 0,306 mmol), hidrocloreto de trietilamina (211 mg, 1,53 mmol) y azida sódica (99,4 mg, 1,56 mmol) en tolueno seco (6 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 20 h y a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se diluyó con HCl 1 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar un producto en bruto. Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calc. = 392,2; encontrado = 392,1 (M+1)⁺.

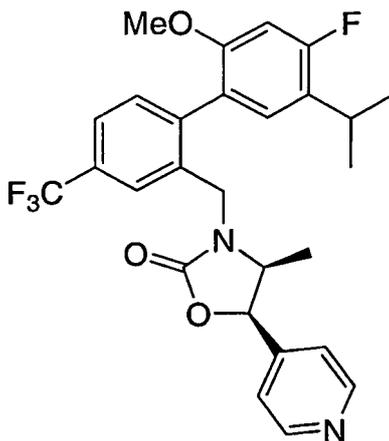
Etapa B: [(1S,2S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo y [(1S,2S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metil-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo

Se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 459 µl, 0,918 mmol) a una solución de [(1S,2S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo y [(1S,2S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo en bruto en CH₂Cl₂/MeOH (3:2, 5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Después de 15 min y de que cesara el desprendimiento de gas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar [(1S,2S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo y [(1S,2S)-2-1[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metil-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo, en forma de una mezcla 2:1 de regioisómeros. LCMS calc. = 406,2; encontrado = 406,2 (M+1)⁺.

Etapa C: [(1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo y [(1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo

Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, en THF, 177 µl, 0,177 mmol) a una solución agitada de [(1S,2S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo y [(1S,2S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metil-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo (mezcla 2:1 de regioisómeros, 65,2 mg, 0,161 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C, se diluyó con NH₄Cl saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar [(1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo y [(1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etil]carbamato de bencilo. Isómero 2-metil (Producto Intermedio 20): LCMS calc. = 292,1; encontrado = 292,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,29 (m, 5H), 5,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,09-5,00 (m, 5H), 4,49 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3H). Isómero 1-metil (Producto Intermedio 19): LCMS calc. = 292,1; encontrado = 292,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,29 (m, 5H), 5,72 (s, 1H), 5,07 (m, 3H), 4,99 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 196



35 (4S,5R)-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-5-piridin-4-il-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa A: [(1S)-1-metil-2-oxo-2-piridin-4-iletil]carbamato de bencilo

Una solución de cloruro de isopropilmagnesio (1,6 ml, 1 M en THF, 3,23 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de ((1S)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil)carbamato de bencilo (Ejemplo 17, Etapa 1) (879 mg, 3,30 mmol) en THF seco (4,2 ml) a -15 °C en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a -15 °C durante 30 min y a continuación se añadió gota a gota mediante una cánula una suspensión de bromuro de 4-piridilmagnesio en THF seco (preparada mediante la adición de bromuro de etil magnesio (6 ml, 2 M en THF, 6,00 mmol) a una solución agitada de 4-yodopiridina (1,35 g, 6,60 mmol) en THF seco (45 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ y agitando durante

30 min). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se añadió HCl 1 N (15 ml) para interrumpir la reacción y la mezcla se ajustó a pH básico con NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos de EtOAc y CH₂Cl₂ se lavaron con salmuera separadamente, se secaron (Na₂SO₄), se combinaron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 40 x 160 mm, gradiente de 0-100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar [(2R)-1-metil-2-oxo-2-piridin-4-iletil]carbamato de bencilo, en forma de un sólido incoloro. R_f = 0,33 (50% de EtOAc/hexanos). LCMS calc. = 285,1; encontrado = 285,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,36-7,32 (m, 5H), 5,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,31-5,25 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 1,43 (s, 3H).

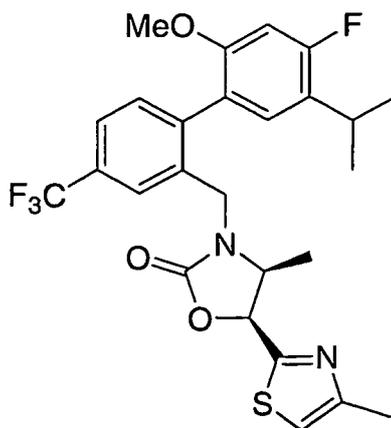
Etapa B: [(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-piridin-4-iletil]carbamato de bencilo

10 Se añadió hidruro de tri-*tert*-butoxialuminio y litio (964 mg, 3,79 mmol) a una solución de [(2R)-1-metil-2-oxo-2-piridin-4-iletil]carbamato de bencilo (539,1 mg, 1,90 mmol) en EtOH seco (40 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió ácido acético acuoso al 2% para interrumpir la reacción y la mezcla se ajustó a pH básico con NaHCO₃ saturado (~ 50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 40 x 160 mm, gradiente de 0-100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar [(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-piridin-4-iletil]carbamato de bencilo en forma de un sólido incoloro. R_f = 0,49 (EtOAc). LCMS calc. = 287,1; encontrado = 287,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,36-7,32 (m, 7H), 5,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,02 (s a, 1H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

20 Etapa C: (4S,5R)-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-5-piridin-4-il-1,3-oxazolidin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (52,4 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 1,31 mmol) a una solución de [(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-piridin-4-iletil]carbamato de bencilo (150 mg, 0,524 mmol) en THF seco (6 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente se añadió mediante una cánula una solución de 2-(bromometil)-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenilo (255 mg, 0,629 mmol) en THF seco (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 25 x 160 mm, gradiente de 0-70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (4S,5R)-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-5-piridin-4-il-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un aceite incoloro. R_f = 0,49 (EtOAc). LCMS calc. = 503,2; encontrado = 503,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 8,61 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,68 (s, 0,5H), 7,61 (s, 1H), 7,60 (s, 0,5H), 7,33 (dd, J = 7,4, 3,8, Hz 1H), 7,16 (s a, 2H), 6,97 (dd, J = 17,8, 8,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 12,0, 3,4 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 8,2 Hz, 0,5H), 5,28 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 4,79 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 4,76 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,88 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 3,79-3,70 (m, 0,5H), 3,74 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 1,26-1,16 (m, 6H), 0,52 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H), 0,38 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H).

Ejemplo 197



(4S,5S)-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

40 Etapa A: [(1S)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo

Se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (1,01 g, 918 µl, 12,9 mmol) a una solución agitada de cloruro de oxalilo (790 mg, 543 µl, 6,23 mmol) en CH₂Cl₂ seco (12,6 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂ y la reacción se agitó durante 15 min. Se

añadió gota a gota mediante una cánula una solución de [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de bencilo (965 mg, 4,61 mmol) en CH₂Cl₂ seco (12,6 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió trietilamina (1,34 g, 1,85 ml, 13,2 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (15 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, a continuación se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar [(1S)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo en forma de un aceite incoloro. R_f = 0,75 (50% de EtOAc en hexanos). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,58 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 5H), 5,39 (s a, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: [(1S)-2-ciano-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de bencilo

- 10 Se añadió gota a gota cianuro de dietilaluminio (4,53 ml, 1 M en tolueno, 4,53 mmol) a una solución agitada de [(1S)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de bencilo (0,853 g, 4,12 mmol) en tolueno seco (33 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 6 h y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron NH₄Cl saturado (20 ml) y agua (10 ml) y a continuación la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 40 x 160 mm, gradiente de 0-40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar [(1S)-2-ciano-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de bencilo en forma de una mezcla 3:1 de diastereoisómeros. R_f = 0,63 (50% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 257,1; encontrado = 257,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) diastereoisómero mayoritario: δ 7,39-7,31 (m, 5H), 5,11 (m, 2H), 4,60 (s a, 1H), 3,96 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H), diastereoisómero minoritario: δ 7,39-7,31 (m, 5H), 5,14 (m, 2H), 4,50 (s a, 1H), 4,10 (m, 1H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

20 Etapa C: ((1S,2S)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-ciano-1-metiletil)carbamato de bencilo

- Se añadieron sucesivamente cloruro de *terc*-butildimetilsililo (471 mg, 3,12 mmol) e imidazol (483 mg, 7,10 mmol) a una solución agitada de [(1S)-2-ciano-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de bencilo (665 mg, 2,84 mmol) en CH₂Cl₂ seco (13 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 40 x 160 mm, gradiente de 0-15% de EtOAc en hexanos) para proporcionar ((1S,2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-ciano-1-metiletil)carbamato de bencilo y ((1S,2S)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-ciano-1-metiletil)carbamato de bencilo. Diastereoisómero (1S,2R): R_f = 0,29 (10% de EtOAc en hexanos). LC-MS calc. = 349,2; encontrado = 349,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,33 (m, 5H), 5,16 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,89 (d a, J = 6,6 Hz, 1H), 4,68 (a, d, 3,6 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,21 (s, 3H), 0,17 (s, 3H). Diastereoisómero (1S,2S): R_f = 0,24 (10% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 349,2; encontrado = 349,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,32 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,76 (d a, J = 6,9 Hz, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,00 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 2,9 Hz, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

Etapa D: ((1S,2S)-3-amino-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metil-3-tioxopropil)carbamato de bencilo

- 35 Una mezcla de ((1S,2S)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-ciano-1-metiletil)carbamato de bencilo (115,6 mg, 0,287 mmol), ditiofosfato de dietilo (1 ml) y agua (3 gotas) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ saturado (40 ml) y EtOAc (40 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar ((1S,2S)-3-amino-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metil-3-tioxopropil)carbamato de bencilo en forma de un aceite incoloro. R_f = 0,30 (20% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 383,2; encontrado = 383,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 5,13 (m, 2H), 4,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

Etapa E: [(1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de bencilo

- 45 Una solución de ((1S,2S)-3-amino-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metil-3-tioxopropil)carbamato de bencilo (96,8 mg, 0,253 mmol) y cloroacetona (117 mg, 101 µl, 1,27 mmol) en EtOH seco (5 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 20 h, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar [(1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de bencilo. R_f = 0,44 (50% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 307,1; encontrado = 307,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,49 (s a, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,26-4,18 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa F: (4S,5S)-4-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

- 55 Una solución de [(1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de bencilo (53,4 mg, 0,174 mmol) en KOH acuoso 7,5 N (1 ml), MeOH, (2 ml) y THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 3 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto. LCMS calc. = 199,1; encontrado = 199,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,92 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,39-4,35

(m, 1H), 2,44 (s, 3H), 0,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Etapa G: (4S,5S)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1-4-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

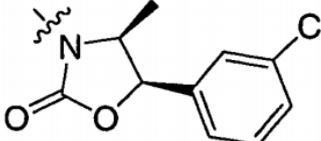
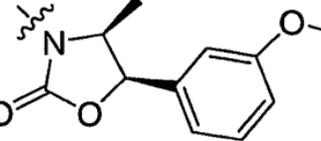
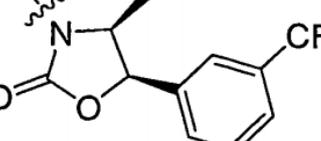
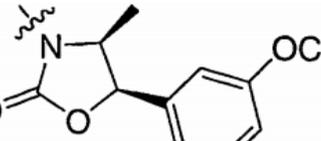
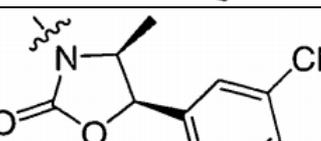
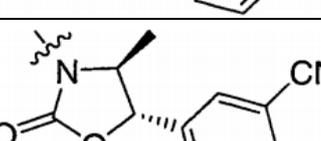
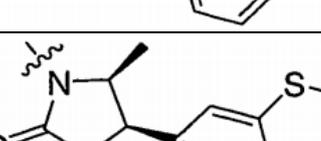
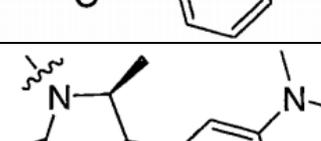
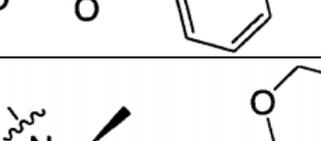
5 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 8,1 mg, 0,202 mmol) a una solución agitada de (4S,5S)-4-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (33,4 mg, 0,168 mmol) en THF seco (1 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La reacción se agitó durante 15 min y a continuación se añadió mediante una cánula una solución de 2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo (81,0 mg, 0,202 mmol) en THF seco (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NH_4Cl saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 25 x 160 mm, gradiente de 0-70% de EtOAc en hexanos) y HPLC quiral (columna IA, 20 x 250 mm, 5% de *i*-PrOH en heptano) para proporcionar (4S,5S)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,18$ (20% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 523,2; encontrado = 523,1 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (500 MHz, $CDCl_3$, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,68 (s, 0,5H), 7,63 (s, 0,5H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,5H), 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,5H), 6,88 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,5H), 6,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 0,5H), 5,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 5,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H), 4,72 (d, $J = 15,9$ Hz, 0,5H), 4,64 (d, $J = 15,9$ Hz, 0,5H), 4,20 (d, $J = 15,9$ Hz, 0,5H), 3,95 (d, $J = 15,9$ Hz, 0,5H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 1,5H), 3,74 (s, 1,5H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 6H), 0,65 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5H), 0,55 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5H).

20 Los compuestos de la Tabla 8 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente. El Ejemplo 198 se preparó como compuesto de referencia.

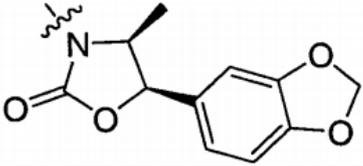
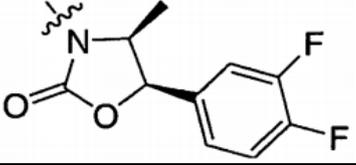
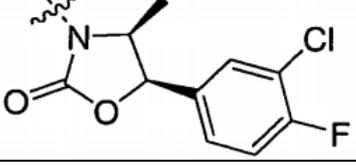
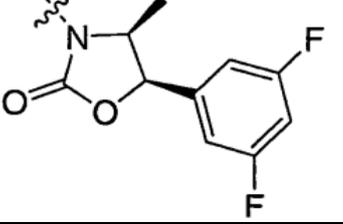
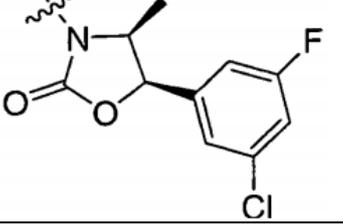
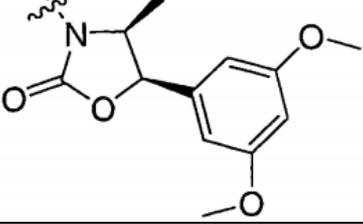
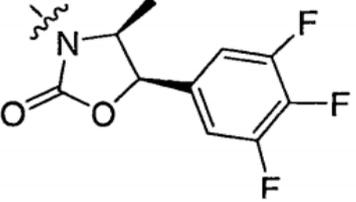
Tabla 8

Ejemplo	R	LCMS ($M+1$) ⁺
198		426,1
199		570,2, 572,1, 574,2
200		520,3
201		516,3

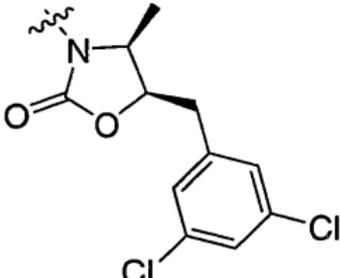
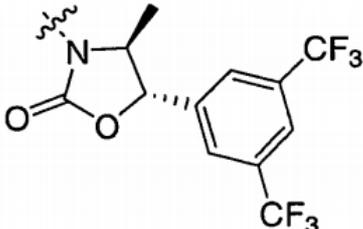
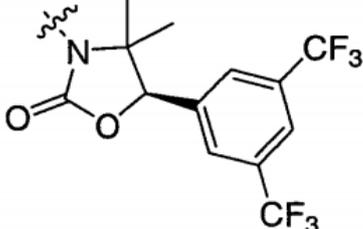
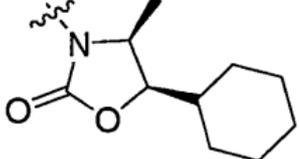
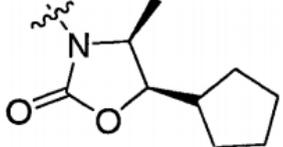
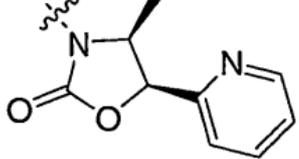
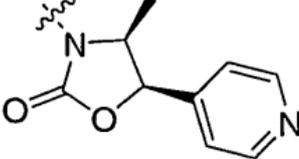
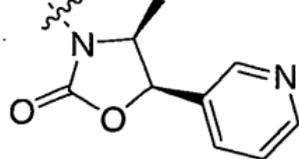
(continuación)

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
202		536,3
203		532,3
204		570,3
205		586,3
206		527,3
207		527,3
208		548,3
209		545,4
210		588,5

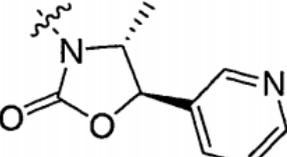
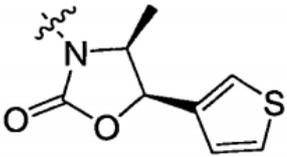
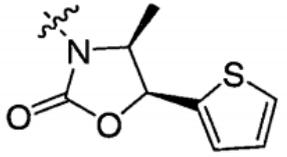
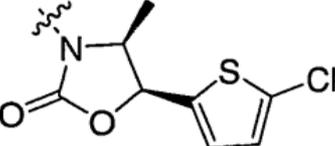
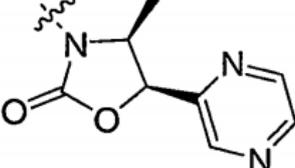
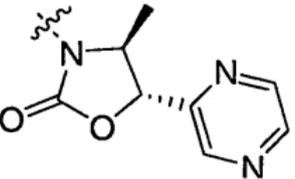
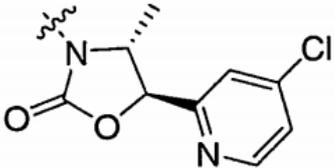
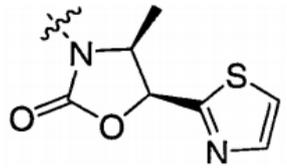
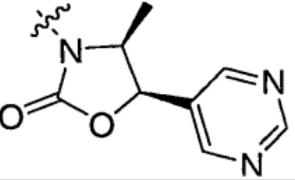
(continuación)

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
211		546,3
212		538,3
213		554,3
214		538,3
215		554,3
216		562,4
217		556,3

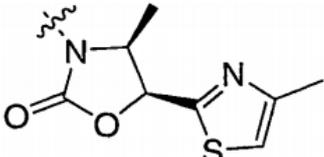
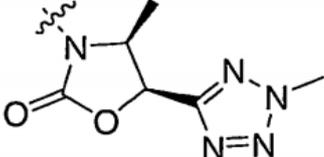
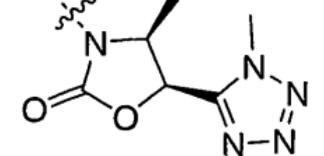
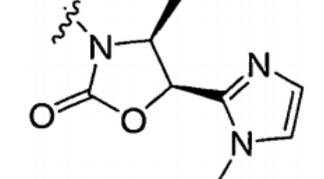
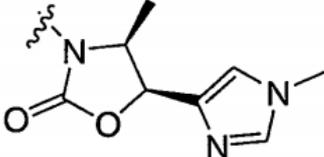
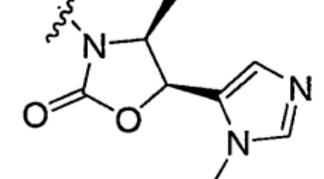
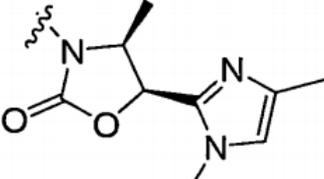
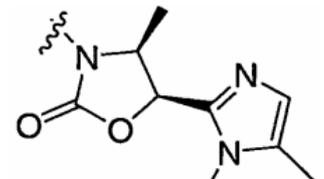
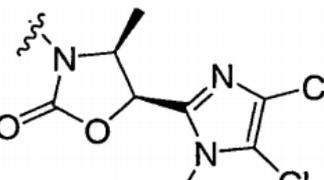
(continuación)

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
218		584,3
219		624,3
220		652,2
221		508,4
222		494,4
223		503,2
224		503,3
225		503,3

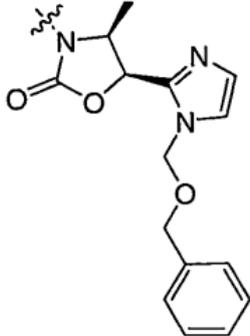
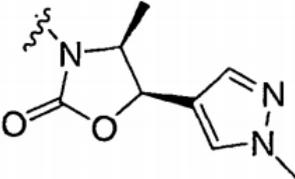
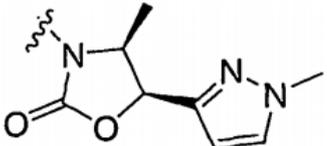
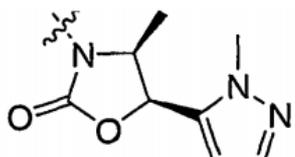
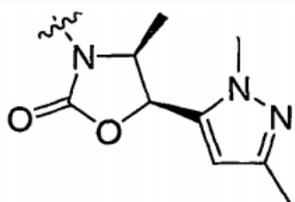
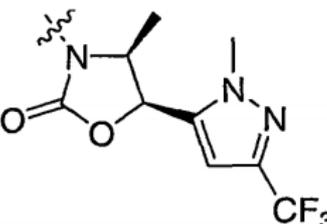
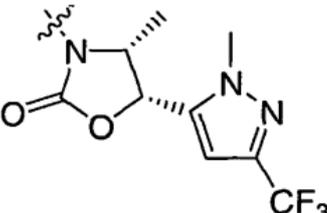
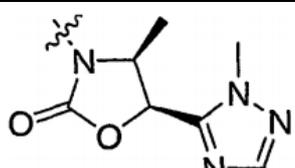
(continuación)

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
226		503,3
227		508,3
228		508,3
229		542,3, 544,3
230		504,3
231		504,3
232		537,3, 539,3
233		509,2
234		504,4

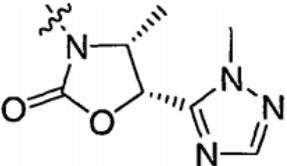
(continuación)

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
235		523,1
236		508,1
237		508,1
238		506,4
239		506,3
240		506,2
241		520,3
242		520,3
243		574,1

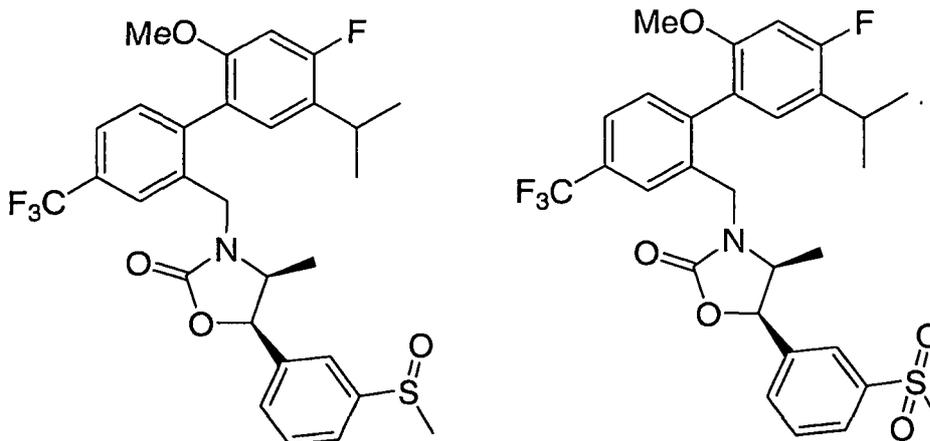
(continuación)

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
244		612,3
245		506,2
246		506,2
247		506,2
248		520,2
249		574,2
250		574,2
251		507,2

(continuación)

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
252		507,2

Ejemplos 253 y 254

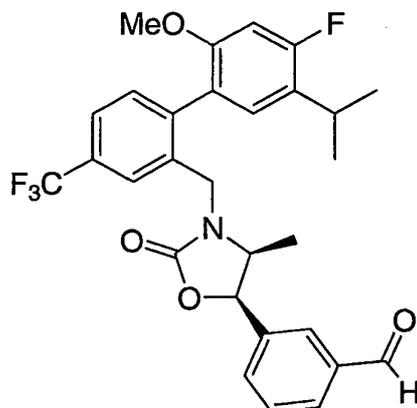


5 (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-[3-(metilsulfinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 253)

5 (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 254)

A una solución de (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-[3-(metiltio)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 208) (25 mg, 0,0457 mmol) en diclorometano seco (1,5 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 26 mg, 0,114 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₃ saturado (15 ml). La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-60% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-[3-(metilsulfinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona y (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona. Ejemplo 253: LCMS calc. = 564,19; encontrado = 564,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,73 (s, 0,5 H); 7,66-7,52 (m, 4,5 H); 7,42 (s, 0,5 H); 7,40 (s, 0,5 H); 7,37 (d, J = 3,4 Hz, 0,5 H); 7,36 (d, J = 3,5 Hz, 0,5 H); 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 0,5 H); 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 0,5 H); 6,71 (d, J = 3,1 Hz, 0,5 H); 6,69 (d, J = 2,9 Hz, 0,5 H); 5,59 (d, J = 5,9 Hz, 0,5 H); 5,57 (d, J = 5,9 Hz, 0,5 H); 5,42 (t, J = 8,4 Hz, 1 H); 4,85 (d, J = 3,4 Hz, 0,5 H); 4,82 (d, J = 3,4 Hz, 0,5 H); 4,80 (d, J = 7,8 Hz, 0,5 H); 4,77 (d, J = 7,7 Hz, 0,5 H); 4,16 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H); 3,92 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H); 3,76 (s, 3 H); 3,85-3,72 (m, 1 H); 3,26-3,19 (m, 1 H); 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3 H); 1,30-1,26 (m, 4,5 H); 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 1,5 H); 0,55 (d, J = 6,7 Hz, 0,75 H); 0,52 (d, J = 6,7 Hz, 0,75 H); 0,41 (d, J = 4,0 Hz, 0,75 H); 0,39 (d, J = 4,1 Hz, 0,75 H). Ejemplo 254: LCMS calc. = 580,17; encontrado = 580,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,95 (s, 0,5 H); 7,94 (s, 0,5 H); 7,81 (s, 0,5 H); 7,80 (s, 0,5 H); 7,73 (s, 0,5 H); 7,65-7,58 (m, 3 H); 7,57 (s, 0,5 H); 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 0,5 H); 7,36 (d, J = 3,8 Hz, 0,5 H); 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 0,5 H); 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 0,5 H); 6,72 (s, 0,5 H); 6,69 (s, 0,5 H); 5,58 (d, J = 8,1 Hz, 0,5 H); 5,42 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H); 4,86 (d, J = 15,9 Hz, 0,5 H); 4,81 (d, J = 15,9 Hz, 0,5 H); 4,17 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H); 3,91 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H); 3,81-3,75 (m, 1 H); 3,78 (s, 3H); 3,27-3,19 (m, 1 H); 3,07 (s, 3 H); 1,30-1,26 (m, 4,5 H); 1,21 (t, J = 8,7 Hz, 1,5 H); 0,53 (d, J = 6,5 Hz, 1,5 H); 0,39 (d, J = 6,5 Hz, 1,5 H).

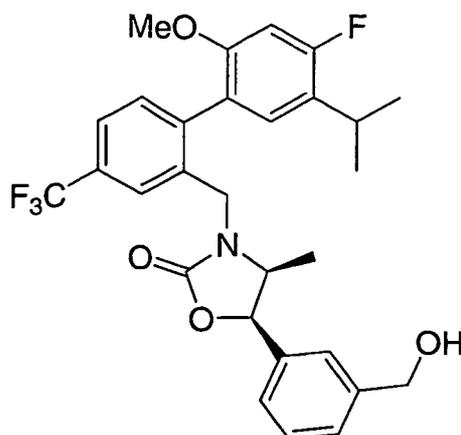
Ejemplo 255



3-((4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)benzaldehído

- 5 Una solución de (4S,5R)-5-[3-(1,3-dioxan-2-il)fenil]-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 210) (380 mg, 0,647 mmol) en THF y HCl 1 N (3:1) (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si) para proporcionar
- 10 3-((4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)benzaldehído. LCMS calc. = 530,19; encontrado = 530,4 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 10,03 (s, 1 H); 7,88 (s, 0,5 H); 7,87 (s, 0,5 H); 7,77-7,52 (m, 5 H); 7,37 (d, J = 3,5 Hz, 0,5 H); 7,36 (d, J = 3,4 Hz, 0,5 H); 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 0,5 H); 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 0,5 H); 6,71 (d, J = 3,5 Hz, 0,5 H); 6,69 (d, J = 3,4 Hz, 0,5 H); 4,17 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H); 6,98 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H); 3,78 (s, 3 H); 3,85-3,71 (m, 1 H); 3,26-3,19 (m, 1 H); 1,30-1,26 (m, 4,5 H); 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 1,5 H); 0,53 (d, J = 6,6 Hz, 1,5 H); 0,40 (d, J = 6,6 Hz, 1,5 H).

15 Ejemplo 256

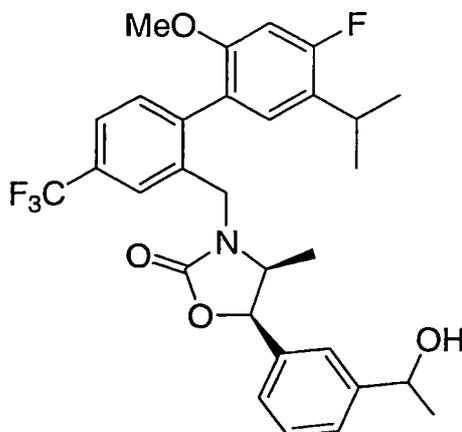


(4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-5-[3-(hidroximetil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- A una solución de 3-((4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)benzaldehído (12 mg, 0,023 mmol) en EtOH anhidro (1 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂, se añadió NaBH₄ (4,5 mg, 0,119 mmol) en forma de polvo. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con HOAc al 2% y se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (12 ml) y salmuera (12 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir
- 20 (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-5-[3-(hidroximetil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. LCMS calc. = 532,0; encontrado = 532,4 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,73 (s, 0,5 H); 7,67 (s, 0,5 H); 7,64 (s, 0,5 H); 7,62 (s, 0,5 H); 7,42-7,32 (m, 3 H); 7,24 (s, 1 H); 7,15 (s, 0,5 H); 7,14 (s, 0,5 H); 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 0,5 H); 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H); 6,71 (s, 0,5 H); 6,68 (s, 0,5 H); 5,51 (d, J = 8,1 Hz, 0,5 H); 5,37 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H); 4,81 (d, J = 15,9 Hz, 0,5 H); 4,74 (d, J = 16 Hz, 0,5 H); 4,73 (s, 2 H); 4,15 (d, J = 15,9 Hz, 1 H); 3,92 (d, J = 15,9 Hz, 1 H); 3,77 (s, 3,0 H); 3,79-3,74 (m, 0,5 H); 3,74-3,68 (m, 0,5 H); 3,25-3,18 (m, 1H); 1,29-1,25
- 30

(m, 4,5 H); 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 1,5 H); 0,53 (d, $J = 6,4$ Hz, 1,5 H); 0,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 1,5 H).

Ejemplo 257



5 (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-5-[3-(1-hidroxi-etil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de 3-((4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)benzaldehído (11 mg, 0,021 mmol) en THF (1 ml) a -78 °C en atmósfera de N_2 , se añadió bromuro de metilmagnesio (30 μ l de una solución 3,0 M en Et_2O). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si) para proporcionar (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-5-[3-(1-hidroxi-etil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. LCMS calc. = 546,22; encontrado = 546,4 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (500 MHz, $CDCl_3$, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,74 (s, 0,5 H); 7,67 (s, 0,5 H); 7,64 (s, 0,5 H); 7,63 (s, 0,5 H); 7,36 (m, 3 H); 7,24 (s, 1 H); 7,15 (s, 0,5 H); 7,14 (s, 0,5 H); 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,5 H); 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,5 H); 6,71 (s, 0,5 H); 6,68 (s, 0,5 H); 5,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5 H); 5,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,5 H); 4,92 (c, $J = 6,4$ Hz, 1 H); 4,83 (d, $J = 15,7$, 0,5 H); 4,77 (d, $J = 16,0$, 0,5 H); 4,16 (d, $J = 15,5$ Hz, 0,5H); 3,92 (d, $J = 15,5$ Hz, 0,5 H); 3,77 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H); 3,81-3,68 (m, 1 H); 3,25-3,18 (m, 1 H); 1,64 (s a, 1 H); 1,49 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H); 1,30-1,26 (m, 4,5 H); 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 1,5 H); 0,53 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5 H); 0,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5 H).

20 Los compuestos de la Tabla 9 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

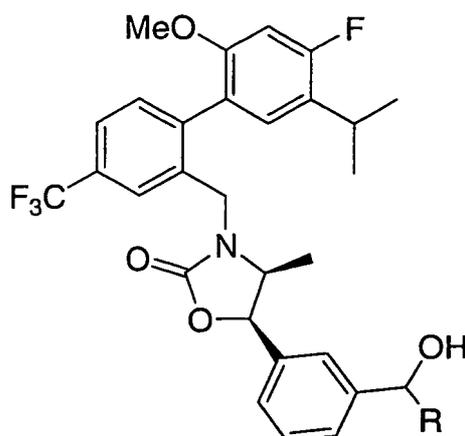
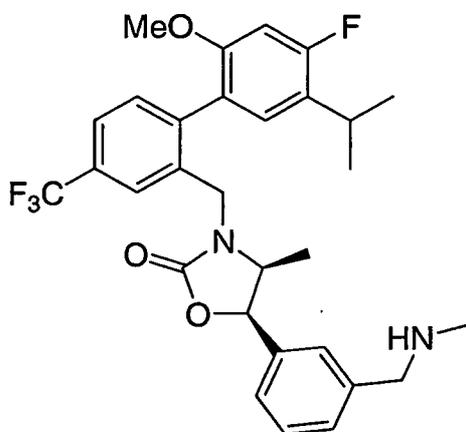


Tabla 9

Ejemplo	R	LCMS ($M+1$) ⁺
258	Et	560,4
259	n-Pr	574,4

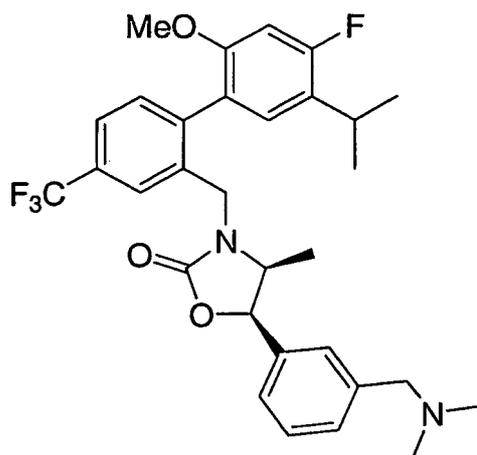
Ejemplo 260



(4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-{3-[(metilamino)metil]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 A una solución de 3-((4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)benzaldehído (15 mg, 0,028 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió metilamina (1 ml de una solución 2,0 M en THF). La mezcla resultante se trató con triacetoxiborohidruro sódico (34,8 mg, 0,16 mmol) y AcOH (0,05 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 15 ml). Los extractos de éter se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si) para proporcionar
- 10 (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-{3-[(metilamino)metil]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona. LCMS calc. = 545,23; encontrado = 545,4 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,74 (s, 0,5 H); 7,67 (s, 0,5 H); 7,64 (s, 0,5 H); 7,62 (s, 0,5 H); 7,33 (m, 3 H); 7,20 (s, 1 H); 7,13 (s, 0,5 H); 7,12 (s, 0,5 H); 7,01 (d, J=8,4 Hz, 0,5 H); 6,98 (d, J=8,5 Hz, 0,5 H); 6,71 (d, J=2,9 Hz, 0,5 H); 6,68 (d, J=2,8 Hz, 0,5 H); 5,51 (d, J=8,1 Hz, 0,5 H); 5,37 (d, J=8,0 Hz, 0,5 H); 4,82 (d, J=15,9 Hz, 0,5 H); 4,75 (d, J=15,9 Hz, 0,5 H); 4,16 (d, J=15,9 Hz, 0,5 H); 3,92 (d, J=15,9 Hz, 0,5 H); 3,77 (m, 5,5 H); 3,70 (t, J=6,6 Hz, 0,5 H); 3,25-3,18 (m, 1 H); 2,45 (s, 3 H); 1,93 (s a, 1 H); 1,27 (m, 4,5 H); 1,19 (d, J=6,9 Hz, 1,5 H); 0,53 (d, J=6,5 Hz, 1,5 H); 0,40 (d, J=6,5 Hz, 1,5 H).
- 15

Ejemplo 261

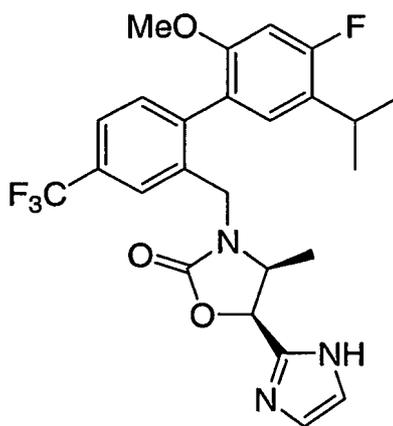


- 20 (4S,5R)-5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

25 A una solución de 3-((4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)benzaldehído (15 mg, 0,028 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió dimetilamina (140 pL de una solución 2,0 M en MeOH) e isopropóxido de titanio (79 μl, 0,28 mmol). La suspensión de color blanco resultante se agitó durante una noche. Se añadió borohidruro sódico (7,1 mg, 0,188 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió vertiéndose la mezcla en amoníaco acuoso 2 N (2 ml). El precipitado inorgánico resultante se filtró y se lavó

con diclorometano. Los filtrados combinados se extrajeron con diclorometano (2 x 15 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si) para obtener (4S,5R)-5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. LCMS calc. = 559,25; encontrado = 559,4 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,74 (s, 0,5 H); 7,67 (s, 0,5 H); 7,64 (s, 0,5 H); 7,62 (s, 0,5 H); 7,37-7,29 (m, 3 H); 7,18 (s, 1 H); 7,16 (s, 0,5 H); 7,13 (s, 0,5 H); 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 0,5 H); 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H); 6,71 (d, J = 3,0 Hz, 0,5 H); 6,68 (d, J = 2,9 Hz, 0,5 H); 5,52 (d, J = 8,1 Hz, 0,5 H); 5,37 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H); 4,82 (d, J = 15,9 Hz, 0,5 H); 4,77 (d, J = 16,0 Hz, 0,5 H); 4,15 (d, J = 16,0 Hz, 0,5 H); 3,91 (d, J = 15,9 Hz, 0,5 H); 3,76 (s, 3 H); 3,80-3,73 (m, 0,5 H); 3,72-3,68 (m, 0,5 H); 3,43 (s, 2 H); 3,25-3,18 (m, 1 H); 2,23 (s, 6 H); 1,27 (m, 4,5 H); 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 1,5 H); 0,53 (d, J = 6,5 Hz, 1,5 H); 0,39 (d, J = 6,6 Hz, 1,5 H).

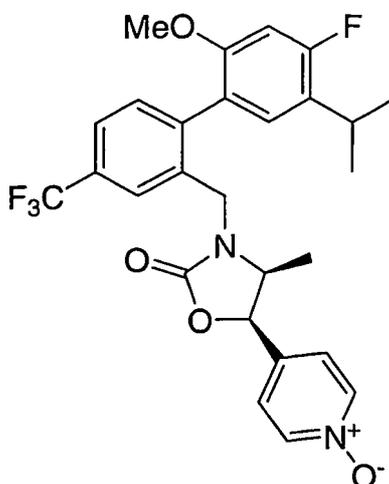
Ejemplo 262



(4S,5R)-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

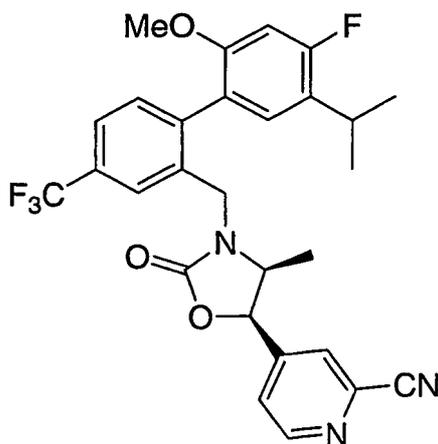
Una mezcla de (4S,5S)-5-{1-[(benciloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 244) (16,9 mg, 0,028 mmol), hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (8,3 mg) y HCl 1 N (28 μl) en MeOH (1 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo) durante una noche, y a continuación se filtró a través de Celita y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar (4S,5R)-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. LCMS calc. = 492,18; encontrado = 492,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,71 (s, 0,5 H); 7,67 (s, 0,5 H); 7,65 (s, 0,5 H); 7,64 (s, 0,5 H); 7,37 (d, J = 3,2 Hz, 0,5 H); 7,35 (d, J = 3,3 Hz, 0,5 H); 7,09 (d, 2 H); 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 0,5 H); 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H); 6,72 (d, J = 4,3 Hz, 0,5 H); 6,69 (d, J = 4,2 Hz, 0,5 H); 5,76 (d, J = 8,3 Hz, 0,5 H); 5,64 (d, J = 8,7 Hz, 0,5 H); 4,72 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H); 4,68 (d, J = 15,8 Hz, 0,5 H); 4,20 (d, J = 15,7 Hz, 0,5 H); 4,01 (d, J = 15,7 Hz, 0,5 H); 3,90 (s a, 1 H); 3,79-3,72 (m, 4H); 3,25-3,18 (m, 1 H); 1,28-1,22 (m, 6 H); 0,67 (d, J = 6,5 Hz, 1,5 H); 0,59 (d, J = 6,5 Hz, 1,5 H).

Ejemplo 263



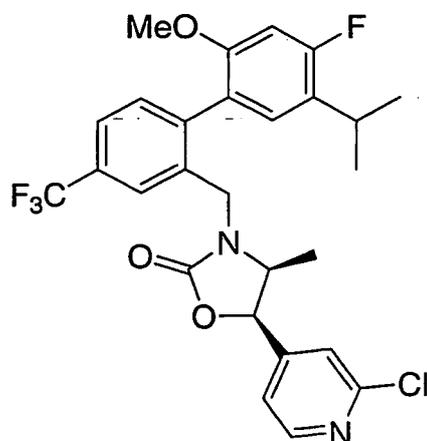
(4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-(1-oxidopiridin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se añadió ácido *m*-clorobenzoico (77%, 47,9 mg, 0,214 mmol) a una solución de (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-piridin-4-il-1,3-oxazolidin-2-ona (53,7, 0,107 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10,8 ml) a 0 °C. Después de 15 min a 0 °C, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml) y se lavó con Na₂SO₃ saturado (20 ml) y K₂CO₃ saturado (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-(1-oxidopiridin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un aceite. LCMS calc. = 519,2; encontrado = 519,3 (M+1)⁺.

Ejemplo 2644-((4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)piridina-2-carbonitrilo

Se añadió cianuro de trimetilsililo (39,9 mg, 54 μl, 0,402 mmol) a una solución agitada de (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-(1-oxidopiridin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (37,9 mg, 0,0732 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 5 min y se añadió cloruro de benzoílo (20,5 mg, 17 μl, 0,146 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió K₂CO₃ saturado al 50% (10 ml) y la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (K₂CO₃) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar un producto (11,6 mg, 30%), en forma de un aceite incoloro. Este se resolvió en sus enantiómeros mediante HPLC quiral (columna AD, 20 x 250 mm, 10% de *i*-PrOH en heptano) para obtener 4-((4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)piridina-2-carbonitrilo y 4-((4R,5S)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)piridina-2-carbonitrilo. R_f = 0,72 (50% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 528,2; encontrado = 528,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 8,73 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,8, 3,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 5,30 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 4,81 (t, J = 15,1 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 3,89 (d, J = 15,8 Hz, 0,5H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,24-3,16 (m, 1H), 1,27-1,17 (m, 6H), 0,54 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H), 0,39 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H).

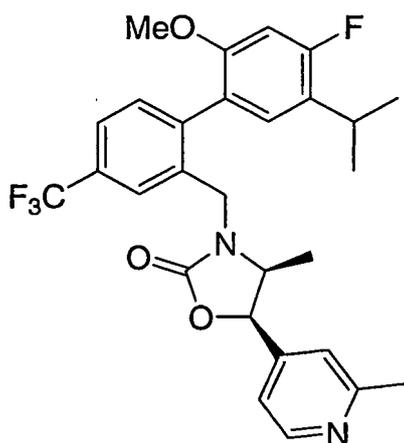
Ejemplo 265



(4S,5R)-5-(2-cloropiridin-4-il)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 Una solución de (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-(1-oxidopiridin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (53,7 mg, 0,104 mmol) en oxocloruro de fósforo (4 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (5 ml), y a continuación se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un
- 10 producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar un producto en forma de un aceite incoloro. Este se resolvió en sus enantiómeros mediante HPLC quiral (columna AD, 20 x 250 mm, 5% de *i*-PrOH en heptano) para proporcionar
- 15 (4S,5R)-5-(2-cloropiridin-4-il)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. R_f = 0,17 (20% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 537,2; encontrado = 537,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 8,40 (s a, 1H), 7,70 (s, 0,5H), 7,63 (s, 1,5H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (s a, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 0,5H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 0,5H), 6,72-6,68 (m, 1H), 5,44 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 5,29 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 4,81 (t, J = 16,9 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 3,91 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,27-3,19 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 6H), 0,58 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H), 0,44 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H).

Ejemplo 266



- 20 (4S,5R)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

- 25 Una solución de (4S,5R)-5-(2-cloropiridin-4-il)-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (20,9 mg, 0,0389 mmol), trimetilboroxina (14,7 mg, 16 μl, 0,116 mmol), Cs₂CO₃ (38,0 mg, 0,117 mmol) y (Ph₃P)₄Pd (9,0 mg, 0,00778 mmol) en 1,4-dioxano seco (1 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de

0-70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar un producto en forma de un aceite incoloro. Este se resolvió en sus enantiómeros mediante HPLC quiral (columna AD, 20 x 250 mm, 10% de *i*-PrOH en heptano) para proporcionar (4*S*,5*R*)-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona y (4*R*,5*S*)-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,22$ (50% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 517,2; encontrado = 517,1 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 8,48 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,69 (s, 0,5H), 7,61 (s, 1H), 7,60 (s, 0,5H), 7,33 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,5H), 5,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,5H), 4,79 (d, $J = 15,9$ Hz, 0,5H), 4,74 (d, $J = 15,9$ Hz, 0,5H), 4,13 (d, $J = 15,9$ Hz, 0,5H), 3,89 (d, $J = 15,9$ Hz, 0,5H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,25-1,17 (m, 6H), 0,53 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5H), 0,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5H).

Los compuestos de la Tabla 10 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

Tabla 10

Ejemplo	R	LCMS ($M+1$) ⁺
267		519,3
268		537,3, 539,2

Los compuestos de la Tabla 11 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

Tabla 11

Ejemplo	R	A ³	LCMS ($M+1$) ⁺
269			546,1, 548,1, 550,1

(continuación)

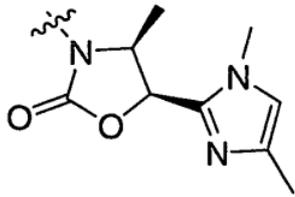
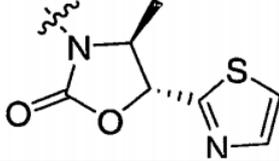
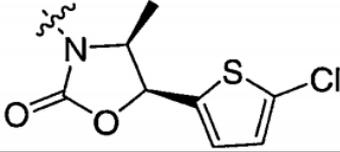
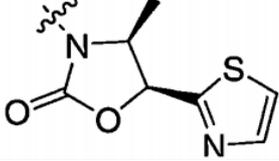
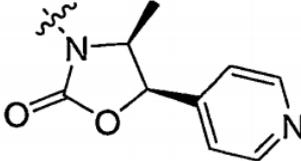
Ejemplo	R	A ³	LCMS (M+1) ⁺
270			548,1, 550,1, 552,1, 554,1
271			514,2,516,2
272			516,2, 518,1, 520,2

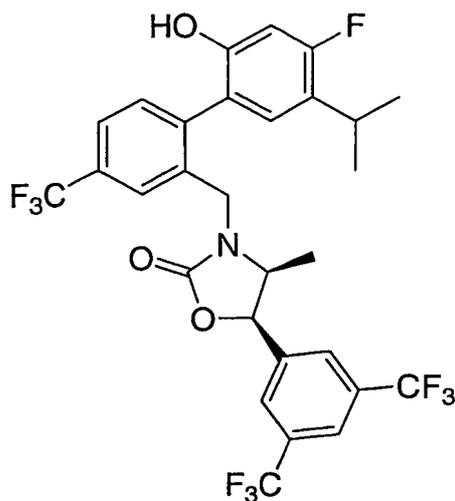
Los compuestos de la Tabla 12 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

Tabla 12

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
273		518,2
274		572,2
275		492,1

(continuación)

Ejemplo	R	LCMS (M+1) ⁺
276		506,2
277		495,0, 497,0
278		502,0, 504,0, 506,1
279		495,0,497,0
280		489,0, 491,0

Ejemplo 281

5 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-2'-hidroxi-5'-isopropil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa A: 4-fluoro-2'-(yodometil)-5-isopropil-4'-(trifluorometil)bifenil-2-ol

Una solución de [4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanol (71,5 mg, 0,209 mmol) y yodo (610 mg, 2,40 mmol) en feniltrimetilsilano (877 μ l) se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con Na₂S₂O₃ al 10% (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío

10

para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-fluoro-2'-(yodometil)-5-isopropil-4'-(trifluorometil)bifenil-2-ol. $R_f = 0,65$ (20% de EtOAc en hexanos). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (s, 1H), 7,60(d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,41 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 1,27 (s a, 6H).

Etapa B: 2-{{4-fluoro-2'-(yodometil)-5-isopropil-4'-(trifluorometil)bifenil-2-il}oxi}tetrahidro-2H-pirano

Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (2,8 mg, 0,0145 mmol) a una solución de 4-fluoro-2'-(yodometil)-5-isopropil-4'-(trifluorometil)bifenil-2-ol (63,4 mg, 0,145 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (60,8 mg, 66 μl , 0,723 mmol) en CH_2Cl_2 seco (7,2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 y la reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-{{4-fluoro-2'-(yodometil)-5-isopropil-4'-(trifluorometil)bifenil-2-il}oxi}tetrahidro-2H-pirano. $R_f = 0,74$ (10% de EtOAc en hexanos). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 7,53 (t, $J = 7,3$ Hz, 0,5H), 7,41 (s, 0,5H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,5H), 7,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,5H), 7,15 (t, $J = 9,4$ Hz, 0,5H), 6,99 (d, $J = 12,2$ Hz, 0,5H), 6,94 (d, $J = 12,2$ Hz, 0,5H), 6,69 (d, $J = 11,0$ Hz, 0,5H), 5,37 (s, 0,5H), 5,23 (s, 0,5H), 5,13 (s, 1H), 4,45 (d, $J = 9,6$ Hz, 0,5H), 4,40 (d, $J = 9,6$ Hz, 0,5H), 4,31 (d, $J = 9,6$ Hz, 0,5H), 4,23 (d, $J = 9,6$ Hz, 0,5H), 3,76 (m, 0,5H), 3,66-3,54 (m, 1,5H), 3,29-3,21 (m, 1H), 1,68-1,44 (m, 4H), 1,32-1,26 (m, 6H).

Etapa C: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-{{4'-fluoro-2'-hidroxi-5'-isopropil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

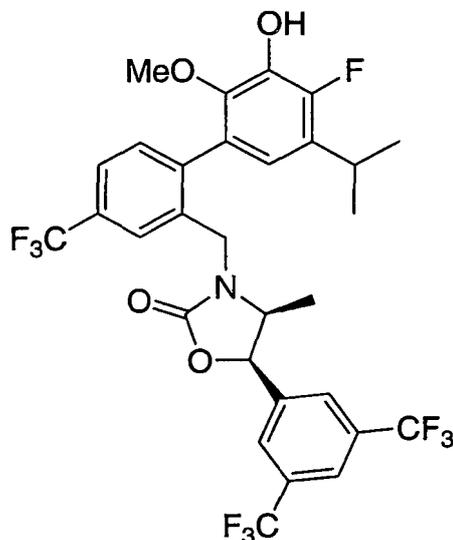
Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,9 mg, 0,0485 mmol) a una solución agitada de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en DMF seca (1 ml) y la reacción se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de 2-{{4-fluoro-2'-(yodometil)-5-isopropil-4'-(trifluorometil)bifenil-2-il}oxi}tetrahidro-2H-pirano (16,9 mg, 0,324 mmol) en DMF seca (1 ml) mediante una cánula y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (10 ml) y agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Una solución del producto en bruto y ácido *p*-toluenosulfónico (0,6 mg, 0,00324 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-35% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-{{4'-fluoro-2'-hidroxi-5'-isopropil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,33$ (20% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 624,2; encontrado = 624,3 ($\text{M}+1$) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,42 (d, $J = 7,1$ Hz, 0,5H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 0,5H), 6,95 (d, $J = 7,3$ Hz, 0,5H), 6,94 (d, $J = 7,3$ Hz, 0,5H), 6,70 (d, $J = 5,6$ Hz, 0,5H), 6,68 (d, $J = 5,6$ Hz, 0,5H), 5,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 5,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,5H), 4,93 (d, $J = 15,8$ Hz, 0,5H), 4,88 (d, $J = 15,8$ Hz, 0,5H), 4,18 (d, $J = 15,8$ Hz, 0,5H), 4,00 (d, $J = 15,8$ Hz, 0,5H), 3,87-3,83 (m, 0,5H), 3,77-3,71 (m, 0,5H), 3,22-3,14 (m, 1H), 1,77 (s a, 1H), 1,27-1,17 (m, 6H), 0,57 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5H), 0,45 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5H).

Los compuestos de la Tabla 13 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

Tabla 13

Ejemplo	R	LCMS ($\text{M}+1$) $^+$
282		624,3

Ejemplo 283



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-3'-hidroxi-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

5 Etapa A: *terc*-butil[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metoxi]dimetilsilano

Se añadieron sucesivamente cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,48 g, 3,21 mmol) e imidazol (0,50 g, 7,30 mmol) a una solución agitada de [4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metanol (1,00 g, 2,93 mmol) en CH₂Cl₂ seco (13,4 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 25 x 160 mm, 1% de EtOAc en hexanos) para proporcionar *terc*-butil[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metoxi]dimetilsilano en forma de un aceite incoloro. R_f = 0,16 (1% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 457,2; encontrado = 457,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,93 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

10 Etapa B: 2'-([*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ol

Se añadió gota a gota *n*-butillitio (1,6 M en hexanos, 261 μl, 0,417 mmol) durante 30-45 min con una bomba de jeringa a una solución agitada de *terc*-butil[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metoxi] dimetilsilano (200 mg, 0,438 mmol) en THF seco (0,5 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante un periodo adicional de 2 h a -78 °C después de la adición para obtener una solución de color violeta. Se añadió gota a gota borato de trimetilo (43,4 mg, 47 μl, 0,417 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió rápidamente ácido acético (25,1 mg, 24 μl, 0,626 mmol) seguido de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (52 μl, 0,459 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con FeSO₄ saturado al 50% (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2'-([*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ol. R_f = 0,32 (10% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 473,1; encontrado = 473,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,54 (s a, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

15 Etapa C: 4-fluoro-2'-(hidroximetil)-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ol

Se añadió gota a gota fluoruro de *terc*-butilamonio (1 M en THF, 179 μl, 0,179 mmol) a una solución agitada de 2'-([*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ol (76,8 mg, 0,163 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NH₄Cl saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-fluoro-2'-(hidroximetil)-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ol. R_f = 0,26 (20% de EtOAc en hexanos). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, J =

7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 1H), 1,24 (s a, 6H).

Etapa D: 2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ol

5 Una solución de trifenilfosfina (102,8 mg, 0,392 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 ml) se añadió mediante una cánula a una solución agitada de tetrabromuro de carbono (130 mg, 0,392 mmol) y 4-fluoro-2'-(hidroximetil)-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ol (58,5 mg, 0,163 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N_2 y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ol. $R_f = 0,55$ (20% de EtOAc en hexanos). RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

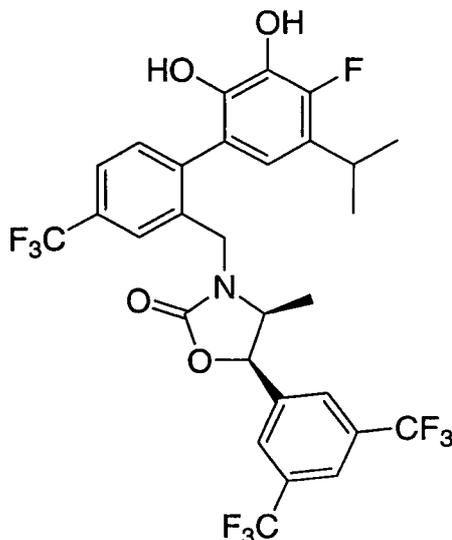
Etapa E: 2-([2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]oxi)tetrahidro-2H-pirano

15 Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (51,9 mg, 56 μl , 0,617 mmol) a una solución agitada de ácido *p*-toluenosulfónico (2,3 mg, 0,0123 mmol) y 2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ol (52,0 mg, 0,123 mmol) en CH_2Cl_2 seco (6,1 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (45 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (5 ml) y Na_2SO_3 saturado al 30% (5 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-([2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]oxi)tetrahidro-2H-pirano. $R_f = 0,59$ (20% de EtOAc en hexanos). RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,97 (dd, $J = 4,9, 2,9$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 3H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

25 Etapa F: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-3'-hidroxi-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

30 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 14,7 mg, 0,368 mmol) a una solución agitada de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (57,7 mg, 0,184 mmol) en THF seco (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min se añadió mediante una cánula una solución de 2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ol (62,0 mg, 0,123 mmol) en THF seco (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió NH_4Cl saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si, 12 x 160 mm, gradiente de 0-40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-3'-hidroxi-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,25$ (20% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 654,2; encontrado = 654,2 ($M+1$)⁺. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,86 (m, 1H), 7,73-7,63 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 0,5H), 6,52 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,5H), 5,71 (s a, 1H), 5,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 5,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 4,87 (d, $J = 16,0$ Hz, 0,5H), 4,72 (d, $J = 16,1$ Hz, 0,5H), 4,23 (d, $J = 16,1$ Hz, 0,5H), 3,98 (d, $J = 15,9$ Hz, 0,5H), 3,93-3,85 (m, 0,5H), 3,77-3,71 (m, 0,5H), 3,51 (s, 1,5H), 3,47 (s, 1,5H), 3,25-3,17 (m, 1H), 1,26-1,18 (m, 6H), 0,58 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5H), 0,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 1,5H).

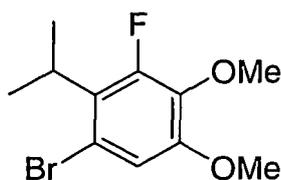
Ejemplo 284



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-2',3'-dihidroxi-5'-isopropil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 Se añadió tribromuro de boro (17,4 mg, 6,6 μ l, 0,0692 mmol) a una solución agitada de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-3'-hidroxi-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (22,6 mg, 0,0346 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) a -78°C a temperatura ambiente en atm ósfera de N_2 y la reacción se agitó durante 8 h. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por HPLC quiral (columna IA, 20 x 250 mm, 15% de *i*-PrOH en heptano) para proporcionar
- 10 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-2',3'-dihidroxi-5'-isopropil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. $R_f = 0,24$ (20% de EtOAc en hexanos). LCMS calc. = 640,2; encontrado = 640,2 ($M+1$)⁺. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , mezcla 1:1 de atropisómeros) δ 7,85 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 6,52 (s, 0,5H), 6,51 (s, 0,5H), 6,20 (s a, 2H), 5,65 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,5H), 5,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 5,00 (d, $J = 15,5$ Hz, 0,5H), 4,92 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,5H), 4,15 (d, $J = 15,5$ Hz, 0,5H), 4,02 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,5H), 3,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 0,5H), 3,77 (t, $J = 6,7$ Hz, 0,5H), 3,19-3,13 (m, 1H), 1,26-1,17 (m, 6H), 0,59 (d, $J = 6,1$ Hz, 1,5H), 0,48 (d, $J = 6,2$ Hz, 1,5H).

Producto Intermedio 20



Etapa A: 2-(2-fluoro-3,4-dimetoxifenil)propan-2-ol

- 20 Una solución de cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 1,74 ml, 5,22 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 1-(2-fluoro-3,4-dimetoxifenil)etanona (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 547-555) (646 mg, 3,26 mmol) en heptano (3,1 ml) y THF (1,4 ml) a -20°C en atm ósfera de N_2 . La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se añadió NH_4Cl saturado al 50% (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener
- 25 2-(2-fluoro-3,4-dimetoxifenil)propan-2-ol en forma de un aceite incoloro. LCMS calc. = 197,1; encontrado = 197,1 ($M-\text{OH}$)⁺. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,8, 1,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,56-2,25 (s a, 1H), 1,58 (s, 6H).

Etapa B: 2-fluoro-1-isopropil-3,4-dimetoxibenceno

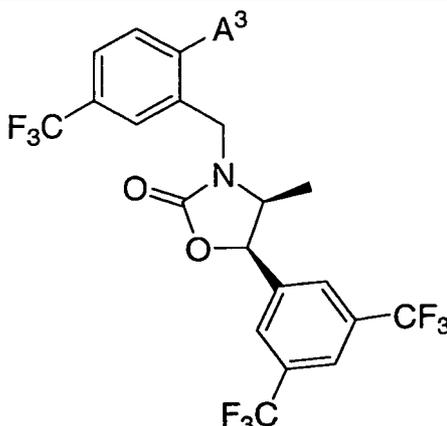
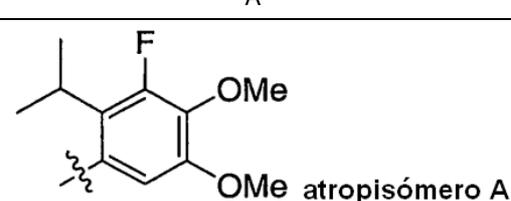
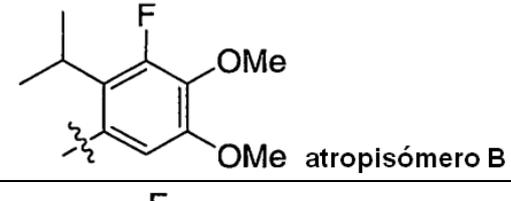
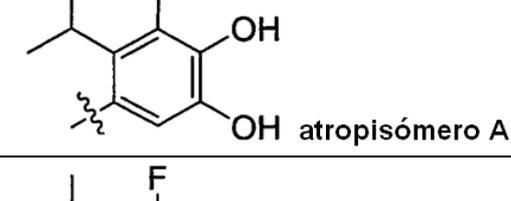
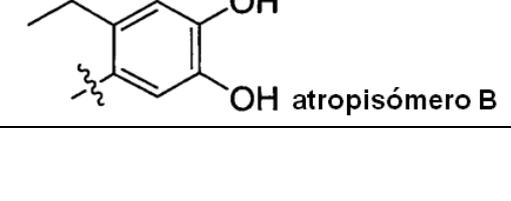
- 30 Una suspensión de paladio al 10% sobre carbono (69,8 mg) en una solución de 2-(2-fluoro-3,4-dimetoxifenil)propan-2-ol (698 mg, 3,26 mmol) en HCl 5 N (0,7 ml) y EtOH (5,6 ml) se agitó a temperatura ambiente en atm ósfera de H_2 (103 kPa) durante una noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celita y se lavó con EtOAc (75 ml). El filtrado se lavó con salmuera saturada al 50% (10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para proporcionar 2-fluoro-1-isopropil-3,4-dimetoxibenceno. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Etapa C: 1-bromo-3-fluoro-2-isopropil-4,5-dimetoxibenceno

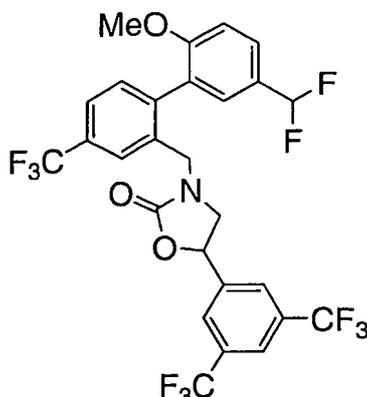
5 Se añadió bromo (80,6 mg, 26 μ l, 0,504 mmol) a una solución de 2-fluoro-1-isopropil-3,4-dimetoxibenceno (50,0 mg, 0,252 mmol) y acetato potásico (49,5 mg, 0,504 mmol) en ácido acético (1 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y Na_2SO_3 saturado (10 ml), y a continuación se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO_3 saturado (2 x 10 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar 1-bromo-3-fluoro-2-isopropil-4,5-dimetoxibenceno. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,43-3,34 (m, 1H), 1,31-1,29 (dd, $J = 7,1, 1,4$ Hz, 6H).

Los compuestos de la Tabla 14 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

Tabla 14

Ejemplo	A^3	LCMS (M+1) ⁺
		
285	 atropisómero A	668,1
286	 atropisómero B	668,1
287	 atropisómero A	640,1
288	 atropisómero B	640,1

Ejemplo 289



5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([5'-(difluorometil)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa A: 2'-([5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]metil)-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-carbaldehído

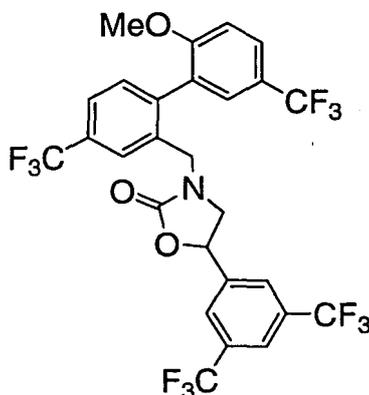
5 Una mezcla de 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 66, 50 mg; 0,0858 mmol), ácido 5-formil-2-metoxifenilborónico (46 mg; 0,257 mmol), tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg; 0,0103 mmol) y carbonato sódico (74 mg) en benceno/etanol/agua (2,8/0,4/1,2 ml) se calentó a reflujo durante 60 h. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó sucesivamente con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 10 2'-([5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]metil)-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-carbaldehído en forma de un aceite de color amarillo. LCMS = 592,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, mezcla de atropisómeros): δ 9,98 (s, 1 H), 7,99-7,96 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,75 (s, 2 H), 7,69-7,64 (m, 2 Hz), 7,53 (s, 1 H), 7,41-7,38 (m, 1 H), 7,17-7,14 (m, 1 H), 5,37 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,67-3,64 (m, 1 Hz), 3,19-3,16 (m, 1 H).

Etapa B: 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([5'-(difluorometil)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona

20 Se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (22 μl, 0,1675 mmol) a una solución agitada de 2'-([5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]metil)-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-carbaldehído (Etapa A, 50 mg, 0,0838 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se interrumpió con H₂O a 0 °C, se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 25 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([5'-(difluorometil)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un vidrio claro. LCMS = 594,2 (M - 19)⁺. RMN ¹H (benceno-d₆, 500 MHz, mezcla de atropisómeros): δ 7,64 (s, 1 H), 7,38-7,36 (m, 2 H), 7,30-7,26 (m, 2 H), 7,14-7,11 (m, 2 H), 6,85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,37-6,13 (m, 1 H), 4,46-4,38 (m, 2 H), 3,79-3,76 (m, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,36 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,05 (t, J = 8,4 Hz, 1 H).

30 Este compuesto se separó en sus enantiómeros (5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([5'-(difluorometil)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona y (5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([5'-(difluorometil)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona usando HPLC quiral (15% de IPA/heptano, columna AS).

Ejemplo 290



5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-4,5'-bis(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa A: 2-yodo-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno

- 5 A una solución agitada de 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina (500 mg, 2,62 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió nitrito de *t*-butilo (467 μl , 3,93 mmol). La reacción se agitó durante 5 min antes de la adición yodo (1,3 g, 5,24 mmol) y a continuación se calentó a 70 °C durante 2 h. La reacción se enfrió, se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml), se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos) para proporcionar
- 10 2-yodo-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8,05 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7,61 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H).

Etapa B: ácido [2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]borónico

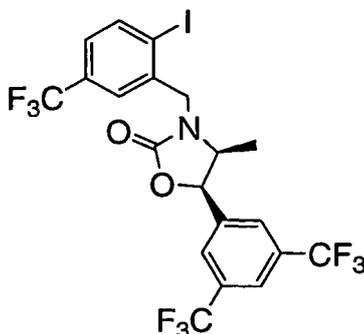
- Se añadió gota a gota *n*-butillitio (1,6 M en hexanos, 456 μl , 0,729 mmol) a una solución agitada de 2-yodo-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno (Etapa A, 200 mg, 0,662 mmol) en THF (1,5 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno.
- 15 La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de la adición de borato de triisopropilo (458 μl , 1,986 mmol). La reacción se agitó un periodo adicional de 2 h a -78 °C y se interrumpió con NH_4Cl sat. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar ácido [2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]borónico que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa C: 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-4,5'-bis(trifluorometil)-bifenil-2-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

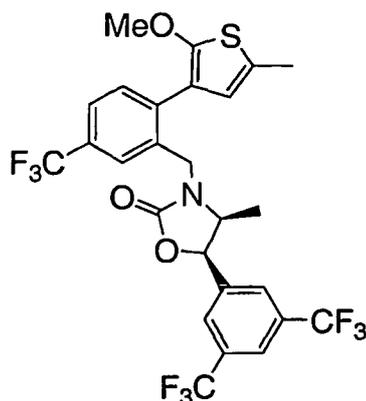
- 20 Se trató 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 66, 100 mg; 0,171 mmol) con ácido [2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]borónico (Etapa B, 113 mg; 0,514 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (24 mg; 0,0206 mmol) y carbonato sódico (148 mg) como se describe en el Ejemplo 291 para proporcionar 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-4,5'-bis(trifluorometil)-bifenil-2-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un vidrio claro. LCMS = 612,1 (M-19) $^+$. RMN ^1H (benceno- d_6 , 500 MHz, mezcla de atropisómeros): δ 7,61 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 4 H), 6,74-6,72 (m, 1 H), 6,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,42-4,32 (m, 2 H), 3,70 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 2,28 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 1,98 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 H).
- 25

Este compuesto se separó en sus enantiómeros (5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-4,5'-bis(trifluorometil)-bifenil-2-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona y (5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-metoxi-4,5'-bis(trifluorometil)-bifenil-2-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona usando HPLC quiral (5% de EtOH/heptano, columna AS).

30

Producto Intermedio 21(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (400 mg, 1,28 mmol) con NaH (al 60% en aceite, 128 mg, 3,2 mmol) y 2-(bromometil)-1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (Ejemplo 70, 466 mg, 1,28 mmol) como se describe en el Ejemplo 66 para proporcionar (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco. LCMS = 598,0 (M+)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,82 (s, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 5,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,91 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4,16-4,06 (m, 1 H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

Ejemplo 291(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2-metoxi-5-metil-3-tienil)-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona**Etapa A: 3,5-dibromo-2-metoxitiofeno**

A una solución agitada de 2-metoxitiofeno (1 g, 8,76 mmol) en CH₂Cl₂ (18 ml) a 0 °C se añadió lentamente N-bromo-succinimida (3,12 g, 17,52 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se filtró. El filtrado se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x 25 ml). La fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con CHCl₃ (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos) para proporcionar 3,5-dibromo-2-metoxitiofeno en forma de un aceite de color rosa pálido. LCMS = 272,9 (M+)⁺.

Etapa B: 3-bromo-2-metoxi-5-metiltiofeno

Se añadió *n*-butilitio (2,0 M en pentano, 0,97 ml, 1,93 mmol) a una solución agitada de 3,5-dibromo-2-metoxitiofeno (Etapa A, 500 mg, 1,84 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h antes de la adición de yoduro de metilo (114 μl, 1,84 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y H₂O (15 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter (2 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos) para proporcionar 3-bromo-2-metoxi-5-metiltiofeno en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 6,44 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H).

Etapa C: ácido (2-metoxi-5-metil-3-tienil)borónico

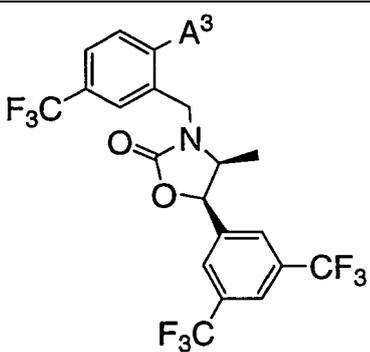
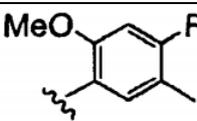
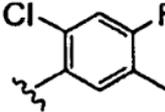
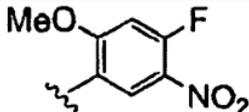
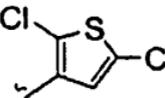
5 Una mezcla agitada de 3-bromo-2-metoxi-5-metilfenol (Etapa B, 296 mg, 1,43 mmol) y borato de triisopropilo (396 μ l, 2,15 mmol) en tolueno/THF (2,3/0,6 ml) se enfrió a -70 °C en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota *n*-butillitio (2,0 M en pentano, 1,07 ml, 2,15 mmol) mediante una bomba de jeringa durante 1 h. La reacción se agitó a -70 °C durante 40 min más y se interrumpió con HCl 2 N (2 ml) a -20 °C. La reacción se repartió entre EtOAc (15 ml) y H₂O (15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml); las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (2-metoxi-5-metil-3-tienil)borónico en forma de un aceite de color amarillo. Este material se usó sin purificación adicional.

10 Etapa D: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2-metoxi-5-metil-3-tienil)-5-(trifluorometil)encil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

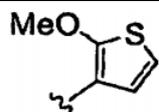
15 Se trató (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)encil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Producto intermedio 21, 13 mg; 0,0219 mmol) con ácido (2-metoxi-5-metil-3-tienil)borónico (Etapa C, 10,4 mg; 0,0657 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3 mg; 0,0026 mmol) y carbonato sódico (20 mg) como se describe en el Ejemplo 291 para proporcionar (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2-metoxi-5-metil-3-tienil)-5-(trifluorometil)encil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un vidrio de color amarillo. LCMS = 598,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (benceno-d₆, 500 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31-29 (m, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), -0,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

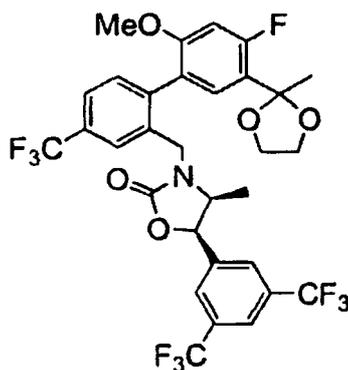
Los compuestos de la Tabla 15 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

Tabla 15

Compuesto	A ³	LCMS
292		608,1 (M-19) ⁺
293		610,1 (M+1) ⁺
294		614,2 (M+1) ⁺
295		682,1 (M+42) ⁺
296		622,2 (M+1) ⁺

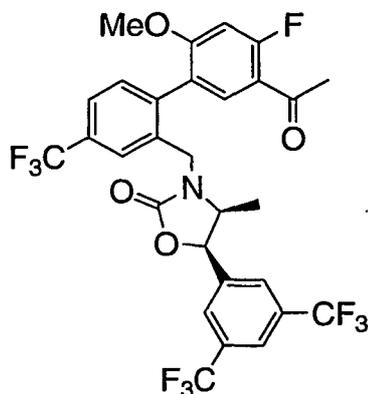
(continuación)

Compuesto	A ³	LCMS
297		584,2 (M+1) ⁺

Ejemplo Preparativo 298

5 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-1,3-oxazolidin-2-ona

Una mezcla de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Producto intermedio 21, 7,34 g, 12,29 mol), ácido [4-fluoro-2-metoxi-5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]borónico (5,5 g, 21,48 mol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,7 g; 1,47 mol) y carbonato sódico (10 g) en benceno/EtOH/H₂O (203/29/86 ml) se calentó a reflujo durante 14 h. La reacción se interrumpió con H₂O y se repartió entre EtOAc (250 ml) y H₂O (75 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido amorfo. LCMS = 682,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, mezcla de atropisómeros): δ 7,86 (s, 1 H), 7,71 (s, 3 H), 7,65-7,61 (m, 1 H), 7,37-7,34 (m, 1 H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 12,4, 3,6 Hz, 1 H), 5,58 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,89 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,08-4,04 (m, 2 H), 3,91-3,76 (m, 7 H), 1,73 (d, J = 10,5 Hz, 3 H), 0,4 (d, J = 6,5, Hz, 3 H).

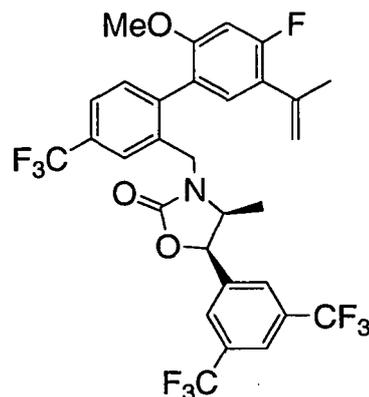
Ejemplo 299

20 (4S,5R)-3-[[5'-acetil-4'-fluoro-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución agitada de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-1,3-oxazolidin-2-ona (8 g, 0,0118 mol) en acetona (400 ml) se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (670 mg, 0,0035 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 14 h. La reacción se repartió entre EtOAc (250 ml) y NaHCO₃ sat. (250 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con

EtOAc (3 x 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar (4S,5R)-3-[[5'-acetil-4'-fluoro-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color amarillo. LCMS = 638,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, mezcla de atropisómeros): δ 7,87 (s, 1 H), 7,81-7,79 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,70 (s, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 5,27 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,97 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 15,5 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,72-3,66 (m, 1 H), 2,67-2,64 (m, 3 H), 0,62 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

Ejemplo 300

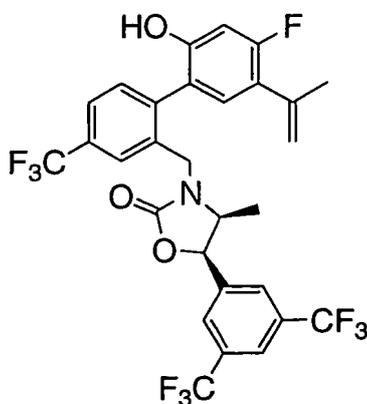


(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropenil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Se añadió gota a gota yoduro de metil magnesio (29 μl, 0,085 mmol) a una solución de (4S,5R)-3-[[5'-acetil-4'-fluoro-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (30 mg, 0,047 mmol) en éter dietílico (2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó cuidadosamente a reflujo 4 h. Se añadieron cantidades adicionales de yoduro de metil magnesio (63 μl, 0,19 mmol) y éter (1 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar

(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropenil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un vidrio claro. LCMS = 636,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (benceno-d₆, 500 MHz, mezcla de atropisómeros): δ 7,59 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,30-7,27 (m, 2 H), 6,99-6,96 (m, 2 H), 6,45 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 5,32 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 5,16-5,15 (m, 1 H), 4,90 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 3,70 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 2,85-2,79 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), -0,025 (d, J = 6,5 Hz, 3 H).

Ejemplo 301

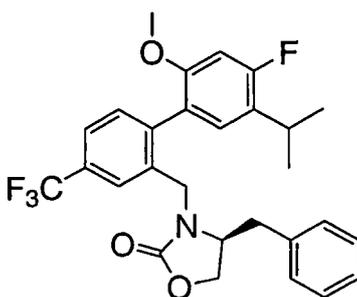


(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-2'-hidroxi-5'-isopropenil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución agitada de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropenil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 300, 50 mg, 0,078 mmol) en DMF (450 μl) se

añadió cloruro de litio (13,4 mg, 0,315 mmol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 160 °C durante 14 h. Se añadió NaOH al 10% (10 ml) y la solución resultante se extrajo con éter (3 x 10 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 3 N y se extrajo de nuevo con éter (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-2'-hidroxi-5'-isopropenil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un vidrio claro. LC-MS = 622,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, mezcla de atropisómeros): δ 7,90 (s, 1 H), 7,76-7,70 (m, 4 H), 7,48-7,45 (m, 1 H), 7,11-7,07 (m, 1 H), 6,75 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 5,71 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,59-5,56 (m, 1 H), 5,25-5,21 (m, 2 H), 4,81 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 3,97- 3,92 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 0,58 (d, J = 6,6 Hz, 3 H).

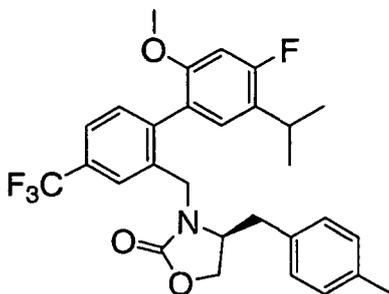
Ejemplo 302



(4S)-4-bencil-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Una suspensión agitada de hidruro sódico (al 60% en aceite, 37 mg, 0,926 mmol) en THF (1 ml) se trató a 0 °C con (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (33 mg, 0,185 mmol) disuelta en THF (1 ml), en atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 20 min y se añadió gota a gota una solución de 2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo (Producto intermedio 10, 50 mg, 0,124 mmol) en THF (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La reacción se interrumpió con H₂O (1 ml) y se repartió entre EtOAc (25 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar (4S)-4-bencil-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un vidrio claro. LCMS = 502,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, mezcla de atropisómeros) δ 7,69-7,64 (m, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,39-7,36 (m, 1 H), 7,29-7,24 (m, 3 H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,97-6,91 (m, 2 H), 6,73 (d, J = 11,7, 1 H), 4,79 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,08-4,05 (m, 1 H), 3,99-3,97 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,65-3,58 (m, 1 H), 3,27-3,17 (m, 1 H), 2,81 (dd, J = 13,5, 4,1 Hz, 1 H), 2,45-2,40 (m, 1 H), 1,30-1,4 (m, 6 H).

Ejemplo 303



(4S)-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-(4-metilbencil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa A: (2S)-2-amino-3-(4-metilfenil)propan-1-ol

Una mezcla de hidruro de litio y aluminio (254 mg, 6,696 mmol) en THF (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 h, y a continuación se enfrió en un baño de hielo. Se añadió (S)-4-metilfenilalanina (500 mg, 2,79 mmol) en porciones y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 14 h. El exceso de hidruro de litio y aluminio se descompuso mediante la adición sucesiva de H₂O (1 ml), NaOH ac. al 10% (10 ml) y H₂O (2,5 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en CHCl₃ (50 ml), se lavó con NaOH ac. al 5% (25 ml), H₂O (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar (2S)-2-amino-3-(4-metilfenil)propan-1-ol en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CD₃OD 500 MHz) δ

7,13-7,09 (m, 4H), 3,52 (dd, $J = 10,7, 4,6$ Hz, 1H), 3,36 (dd, $J = 10,7, 6,9$ Hz, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,73 (dd, $J = 13,5, 6,2$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 13,5, 7,7$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).

Etapa B: (4S)-4-(4-metilbencil)-1,3-oxazolidin-2-ona

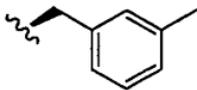
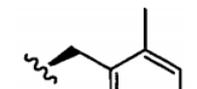
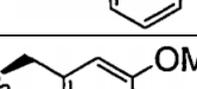
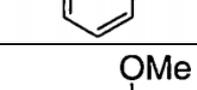
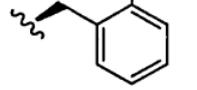
5 Una solución agitada de (2S)-2-amino-3-(4-metilfenil)propan-1-ol (Etapa A, 460 mg, 2,79 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C se trató con diisopropiletilamina (2,92 ml, 16,74 mmol) y trifosgeno (414 mg, 1,39 mmol) en atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 0-70% de EtOAc/hexanos) para proporcionar (4S)-4-(4-metilbencil)-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco. LCMS = 192,2 ($\text{M}+1$)⁺. RMN ¹H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,17 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 5,39 (s, 1 H), 4,48 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,37 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 1 H), 4,11-4,06 (m, 1 H), 2,86 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H).

Etapa C: (4S)-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-(4-metilbencil)-1,3-oxazolidin-2-ona

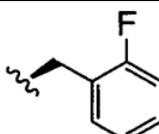
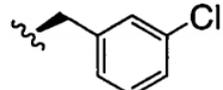
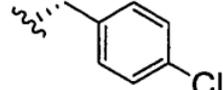
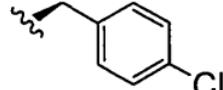
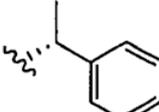
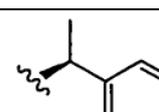
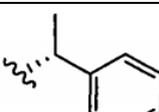
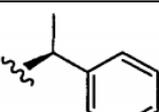
15 Se trató (4S)-4-(4-metilbencil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Etapa B, 14 mg, 0,074 mmol) con hidruro sódico (al 60% en aceite, 6,2 mg, 0,154 mmol) y 2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo (Producto intermedio 10, 25 mg, 0,062 mmol) como se describe en el Ejemplo 305 para proporcionar (4S)-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-(4-metilbencil)-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de una goma clara. LCMS = 516,4 ($\text{M}+1$)⁺. RMN ¹H (CDCl_3 , 500 MHz, mezcla de atropisómeros) δ 7,65-7,60 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,35-7,32 (m, 1 H), 7,06-7,20 (m, 2 H), 6,82-6,75 (m, 2 H), 6,69 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H), 4,67 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 4,06 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 4,04-4,00 (m, 1 H), 3,96-3,93 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,55-3,48 (m, 1 H), 3,23-3,15 (m, 1 H), 2,63 (dd, $J = 13,5, 3,6$ Hz, 1 H), 2,35 (d, $J = 13,5$ Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 1,25-1,13 (m, 6 H).

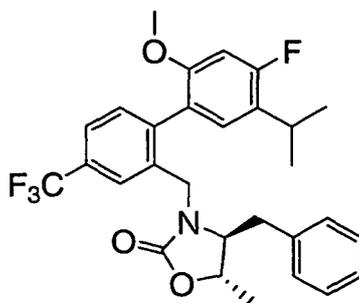
Los compuestos de la Tabla 16 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

Tabla 16

Compuesto	A ²	LCMS (M+1) ⁺
304		516,4
305		516,4
306		532,3
307		532,3
308		520,4

(continuación)

Compuesto	A ²	LCMS (M+1) ⁺
309		520,3
310		536,3
311		536,3
312		536,3
313	 diastereómero A	516,4
314	 diastereómero B	516,4
315	 diastereómero C	516,4
316	 diastereómero D	516,4

Ejemplo 317

(4S,5S)-4-bencil-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa A: [1(S)-1-bencil-2-oxopropil]carbamato de *terc*-butilo

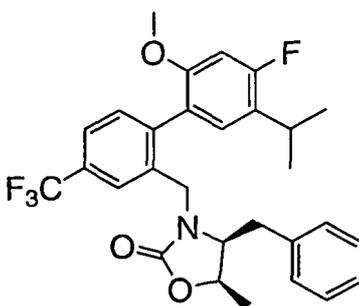
Una solución agitada de N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metoxi-N-metil-L-fenilalaninamida (500 mg, 1,62 mmol) en THF (3 ml) a -15 °C se trató con bromuro de metil magnesio (540 µl, 1,62 mmol) en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a -15 °C durante 15 min antes de la adición gota a gota de bromuro de metil magnesio (1,08 ml, 3,24 mmol). La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se interrumpió con HCl 1 N (5 ml). La mezcla se repartió entre H₂O (15 ml) y EtOAc (20 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar [1(S)-1-bencil-2-oxopropil]carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco. LCMS = 164,2 (M-BOC)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,34-7,26 (m, 3 H), 7,18 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,15 (s, 1 H), 4,59-4,56 (m, 1 H), 3,14-2,99 (m, 2H), 2,16 (s, 3 H), 1,44 (s, 9 H).

Etapa B: [1(S)-1-bencil-2-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo

Una solución agitada de [1(S)-1-bencil-2-oxopropil]carbamato de *terc*-butilo (Etapa A, 150 mg, 0,57 mmol) en MeOH seco (5 ml) a -20 °C se trató con borohidruro sódico o (44,2 mg, 1,169 mmol). La reacción se agitó a -20 °C durante 1 h y se interrumpió con H₂O (1 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó secuencialmente con H₂O (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en capa fina preparativa, eluyendo con 15% de acetona/hexanos para proporcionar [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo (45 mg) y [(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo en forma de un los sólidos de color blanco. [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo: LCMS = 166,2 (M-BOC)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,34-7,31 (m, 2 H), 7,26-7,23 (m, 3 H), 4,81 (s, 1 H), 3,83 (dc, J = 6,4, 2,7 Hz, 1 H), 3,71-3,69 (m, 1 H), 2,90 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 3 H). [(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo: LCMS = 166,2 (M-BOC)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,34-7,31 (m, 2 H), 7,26-7,23 (m, 3 H), 4,58 (s, 1 H), 3,93-3,85 (m, 2 H), 2,90 (dd, J = 14,2, 5 Hz, 1 H), 2,82-2,73 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

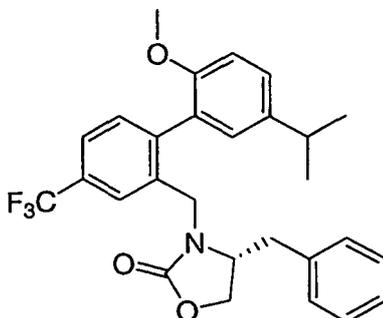
Etapa C: (4S,5S)-4-bencil-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo (Etapa B, 39 mg, 0,148 mmol) con hidruro sódico (al 60% en aceite, 12 mg, 0,309 mmol) y 2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo (Producto intermedio 10, 50 mg, 0,123 mmol) como se describe en el Ejemplo 305 para proporcionar (4S,5S)-4-bencil-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un vidrio claro. LCMS = 516,4 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, mezcla de atropisómeros) δ 7,68 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 7,66-7,63 (m, 1 H), 7,39-7,36 (m, 1 H), 7,28-7,23 (m, 3 H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 6,73 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4,38 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 4,28-4,23 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,29-3,17 (m, 2 H), 2,81 (dd, J = 13,3, 3,9 Hz, 1 H), 2,38-2,28 (m, 1 H), 1,29-1,13 (m, 6 H), 0,98 (d, J = 6,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 318(4S,5R)-4-bencil-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató [(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 317, Etapa B, 39 mg, 0,148 mmol) con hidruro sódico (al 60% en aceite, 12 mg, 0,309 mmol) y 2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo (Producto intermedio 10, 50 mg, 0,123 mmol) como se describe en el Ejemplo 305 para proporcionar (4S,5R)-4-bencil-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un vidrio claro. LCMS = 516,4 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, mezcla de atropisómeros) δ 7,64-7,59 (m, 2 H), 7,33-7,30 (m, 1 H), 7,28-7,21 (m, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,00-6,91 (m, 3 H), 6,67 (d, J = 3 Hz, 1 H), 4,70 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 4,52-4,47 (m, 1 H), 3,95 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,68-3,62 (m, 1 H), 3,24-3,18 (m, 1 H), 2,72-2,53 (m, 2 H), 1,28-1,21 (m, 6 H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

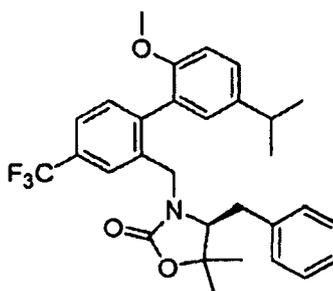
Ejemplo 319



(4R)-4-bencil-3-({5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil)-1,3-oxazolidin-2-ona.

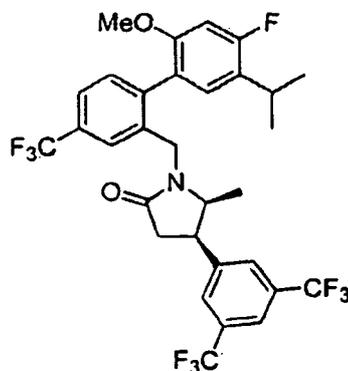
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 67 partiendo de (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (49 mg, 0,27 mmol) y 2-(bromometil)-1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (100 mg, 0,27 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. $R_f = 0,35$ (15% de EtOAc/hexanos). LCMS 484 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) (atropisómeros presentes) δ 7,72 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 3H), 4,81 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 15,8$ Hz), 4,28 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,96-3,92 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,82 (dd, $J = 9,4, 3,9$ Hz, 1H), 2,42 (dd, $J = 9,6, 3,9$ Hz), 1,26 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

Ejemplo 320



15 El Ejemplo 320 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 partiendo de (S)-4-bencil-5,5-dimetil-2-oxazolidinona (10 mg, 0,05 mmol) y 2-(bromometil)-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenilo (20 mg, 0,05 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LCMS 512 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) (atropisómeros presentes) δ 7,72 (s a, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 3H), 6,45-6,35 (m, 4H), 4,61 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 15,8$ Hz), 3,21 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,42-218 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 7,1$ Hz), 1,05 (d, $J = 7,1$ Hz), 0,98 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Ejemplo Preparativo 321



20 (4R,5S)-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-({4'-fluoro-5'-isopropil}-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil)-5-metil-pirrolidin-2-ona

Etapa A: 3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acrilato de etilo

5 A una suspensión de NaH (suspensión al 60% en aceite, 168 mg, 4,96 mmol) en THF (3 ml) se añadió una solución de fosfonoacetato de trietilo (0,5 ml, 2,52 mmol) a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. La reacción se mantuvo en agitación durante 30 min a 0 °C y se añadió 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (609 mg, 2,52 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante un periodo adicional de 2h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida con 10% de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS 313 (M+1)⁺.

Etapa B: 3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-nitropentanoato de metilo

10 Se trataron 3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acrilato de etilo (170 mg, 0,54 mmol) y nitrometano (736 µl, 10,29 mmol) con una solución de hidróxido de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en MeOH, 1,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se diluyó con cloruro de amonio acuoso al 10% (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio al 10% (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 10% de EtOAc/hexanos para proporcionar 3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-nitropentanoato de metilo en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,82 (s a, 1H), 7,64 (s a, 2H), 4,91(m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,7 Hz, 3H).

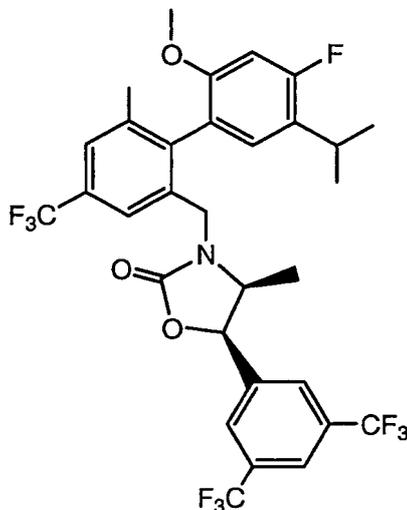
Etapa C: 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-metilpirrolidin-2-ona

20 Una suspensión de níquel Raney (suspensión al 50% p/v en H₂O, 200 mg) se añadió a una solución de 3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-nitropentanoato de metilo en EtOH absoluto (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de globo de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una fase de Celita y el filtrado se concentró al vacío para retirar el EtOH. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 75% de EtOAc/hexanos para proporcionar 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-metilpirrolidin-2-ona y *eritro*-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-metilpirrolidin-2-ona en forma de unos sólidos de color blancos. Diastereómero *eritro*: LCMS 353 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,82 (s a, 1H), 7,64 (s a, 2H), 5,72 (s a, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,31 (dd, J=8,9, 8,2 Hz, 1H), 2,61 (dd, J=8,9, 8,2 Hz, 1H), 1,34 (d, J=6,1 Hz, 3H). Diastereómero *eritro*: LCMS 353 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,82 (s a, 1H), 7,64 (s a, 2H), 5,76 (s a, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,81 (dd, J=8,5, 8,2 Hz, 1H), 2,73 (dd, J=8,5, 8,2 Hz, 1H), 0,88 (d, J=6,7 Hz, 3H).

Etapa D: (4R,5S)-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-[[4'-fluoro-5'-isopropil]-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-metil-pirrolidin-2-ona

30 A una suspensión agitada de NaH (al 60% en aceite, 4,4 mg, 0,11 mmol) en THF (3 ml), se añadió una solución de *eritro*-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-metilpirrolidin-2-ona (16 mg, 0,051 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 30 min a 0 °C antes de la adición de 2'-(bromometil)-4-fluoro-5-isopropil-2-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo (16 mg, 0,051 mmol). Después de 3 h, la reacción se diluyó con 15 ml de EtOAc y 5 ml H₂O. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 10% de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LCMS 636 (M+1)⁺, RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) (atropisómeros presentes) RMN ¹H δ 7,82 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,08 (d, J=10,1 Hz, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,01 (d, J=15,5 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,52 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 6H), 0,56 (d, J=6,4 Hz, 3H). Este compuesto se separó en sus dos enantiómeros (4R,5S)-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-[[4'-fluoro-5'-isopropil]-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-metil-pirrolidin-2-ona y (4S,5R)-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-[[4'-fluoro-5'-isopropil]-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-5-metil-pirrolidin-2-ona usando HPLC quiral (columna IA, 20 x 250 mm, 3% de *i*-PrOH en heptano).

Ejemplo 327



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

5 Etapa A: [2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil]amina

Una mezcla de 2,6-dibromo-4-trifluorometilaniolina (1,00 g, 3,14 mmol), trimetilboroxina (1,16 ml, 1,04 g, 8,33 mmol), carbonato potásico (1,15 g, 8,33 mmol) y una cantidad catalítica (10%) de Pd(PPh₃)₄ en DMF (5 ml) se calentó a 90 °C durante 14 h. Se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro después de una columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (1:9) como eluyente. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,28 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,88 (s a, 2H), 2,21 (s, 6H).

Etapa B: 2-yodo-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno

Una mezcla del compuesto del título de la Etapa A (0,27 g, 1,43 mmol), nitrito de *n*-pentilo (0,50 g, 2,86 mmol) e I₂ (0,72 g, 2,86 mmol) en cloroformo (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo claro después de una columna ultrarrápida usando hexano como eluyente. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,31 (s, 2H), 2,58 (s, 6H).

Etapa C: 1-(bromometil)-2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)benceno

Una mezcla del compuesto del título de la Etapa B (0,26 g, 0,87 mmol), NBS (0,154 g, 0,87 mmol) y una cantidad catalítica de AIBN en CCl₄ se calentó a reflujo durante 6 h. Los datos de TLC (hexano) mostraron una mezcla de material de partida y una nueva banda. Después de la adición de más AIBN la reacción se mantuvo a reflujo durante otras 2 h. No se observaron cambios. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco junto con el material de partida después de purificación por TLC preparativa usando hexano como eluyente. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

Etapa D: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

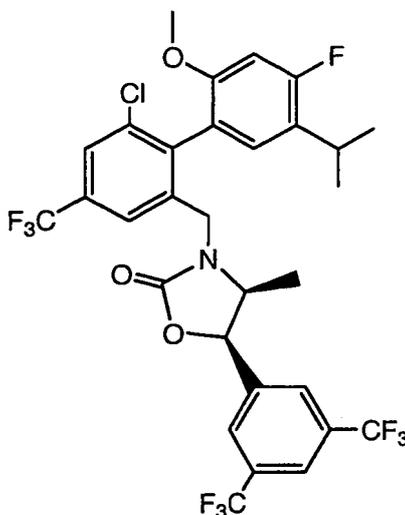
A una solución de oxazolidona del Ejemplo xx, etapa xx, (0,058 g, 0,186 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se añadió NaH. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió mediante una jeringa una solución del bromuro de bencilo de la Etapa C (0,064 g, 0,169 mmol) en THF (5 ml). A continuación la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto del título se obtuvo después de una placa de TLC usando EtOAc:hexano = 1:9 como eluyente. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 0,81 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

35 Etapa E: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-([4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-6-metil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Una mezcla del compuesto del título de la Etapa D (0,07 g, 0,11 mmol), ácido 2-metoxi-4-fluoro-5-isopropilfenilborónico (0,036 g, 0,17 mmol), carbonato sódico (0,024 g, 0,23 mmol) y una cantidad catalítica de Pd(PPh₃)₄ en una mezcla

2:1:4 de EtOH/H₂O/tolueno se calentó a reflujo durante 3 h. Los disolventes se retiraron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las fases de cloruro de metileno combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto del título se obtuvo después de una placa de TLC preparativa usando EtOAc:hexano = 1:9 como eluyente. Se separaron dos atropisómeros diastereoméricos del compuesto del título mediante una columna quiral OD usando EtOH/n-Heptano como eluyente. Isómero A (eluido más rápido): RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,52 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,26 (m, 6H), 0,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LC-MS (M+1): 652,3. Isómero B (eluido más lento): RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,53 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,86 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,23 (m, 6H), 0,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LC-MS (M+1): 652,3.

Ejemplo 328



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[6-cloro-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa A: [2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]amina

Una mezcla de 2-bromo-6-cloro-4-trifluorometilaniolina (1,00 g, 3,64 mmol), trimetilboroxina (0,66 ml, 0,59 g, 4,47 mmol), carbonato potásico (1,00 g, 7,30 mmol) y una cantidad catalítica (10%) de Pd(PPh₃)₄ en DMF (5 ml) se calentó a 90 °C durante 14 h. Se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro después de una columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (1:9) como eluyente. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,43 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

Etapa B [2-yodo-3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]amina

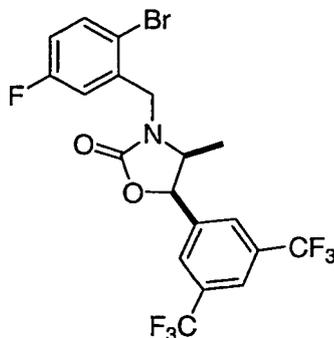
Una mezcla del compuesto del título de la Etapa A (0,67 g, 3,20 mmol), nitrito de *n*-pentilo (0,75 g, 6,41 mmol) e I₂ (1,05 g, 4,17 mmol) en cloroformo (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Se obtuvo el yoduro de 2-yodo-3-cloro-4-trifluorometilbencilo después de una columna ultrarrápida usando hexano como eluyente. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,60 (s, 2H), 4,65 (s, 2H).

Etapa C: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[3-cloro-2-yodo-5-(trifluorometil)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

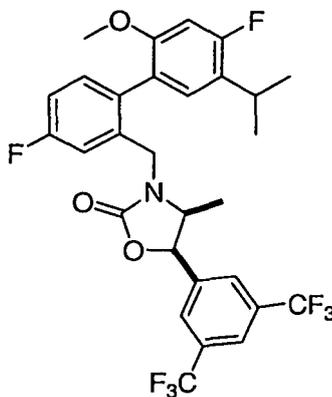
A una solución de oxazolidona del Ejemplo xx, etapa xx, (0,058 g, 0,186 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se añadió NaH. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió mediante una jeringa una solución del yoduro de 2-yodo-3-cloro-4-trifluorometilbencilo de la Etapa B (0,226 g, 0,51 mmol) en THF (5 ml). A continuación la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto del título se obtuvo después de una columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano = 1:9 como eluyente. LC-MS (M+1): 432,0.

Etapa D: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[6-cloro-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Una mezcla del compuesto del título de la Etapa C (0,10 g, 0,16 mmol), ácido 2-metoxi-4-fluoro-5-isopropilfenilborónico (0,067 g, 0,32 mmol), carbonato sódico (0,034 g, 0,32 mmol) y una cantidad catalítica de Pd(PPh₃)₄ en una mezcla 2:1:4 de EtOH/H₂O/tolueno se calentó a reflujo durante 4 h. Los disolventes se retiraron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 ml). Las fases de cloruro de metileno combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto del título se obtuvo después de una placa de TLC preparativa usando EtOAc:hexano = 1:9 como eluyente. Se separaron dos atropisómeros diastereoméricos del compuesto del título mediante una columna quirral OD usando *i*-PrOH/*n*-Heptano como eluyente. Isómero A (eluido más rápido): RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,75 (s, 3H), 7,61 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 1,23 (m, 6H), 0,55 (d, *J* = 7 Hz, 3H); LC-MS (M+1): 672,1. Isómero B (eluido más lento): RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 1,22 (m, 6H), 0,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); LC-MS (M+1): 672,1.

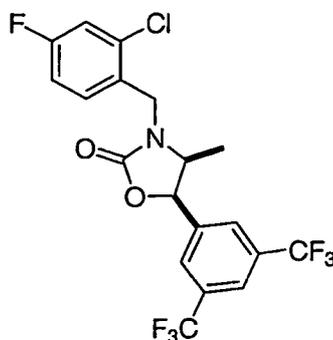
Producto Intermedio 22(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-bromo-5-fluorobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (2,0 g, 6,39 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C, se añadió NaH (285 mg, 60% p/p en aceite mineral, 7,13 mmol, 1,1 eq.) en una porción. La mezcla espumosa resultante se agitó en un baño de hielo. Se añadió una cantidad adicional de THF (50 ml) a la reacción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió una solución de bromuro de 2-bromo-5-fluorobencilo (1,712 g, 6,39 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó en frío durante 30 min y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se completó en 3 h, monitorizado por LC-MS. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. saturado (80 ml). Los componentes volátiles se retiraron al vacío. La mezcla en bruto se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na₂SO₄. El gel claro resultante se purificó por SiO₂ (cartucho Biotage 40+M, EtOAc/hexano, gradiente). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite transparente. LC-MS: 500,09 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,55 (dd, *J* = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 0,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

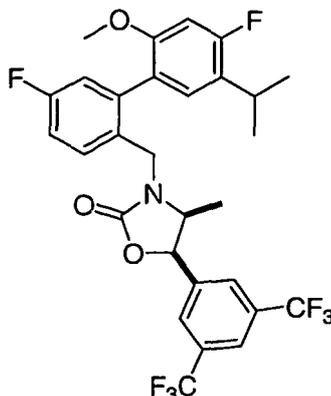
Ejemplo 329

(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4,4'-difluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-on
a

A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-bromo-5-fluorobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (1,0 g, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadieron ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (509 mg, 2,4 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (82 mg, 5% en moles) e hidróxido potásico ac. (1,3 ml, 3 M, 2 eq.). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y a continuación se cerró herméticamente en un matraz de microondas. El recipiente de reacción se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 40 min. La mezcla en bruto se trató con agua. Los componentes volátiles se evaporaron. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. El residuo de color púrpura resultante se purificó por SiO₂ (cartucho Biotage 40+M, eluyendo con EtOAc/hexano, gradiente; 5% a 25%). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido claro. LC-MS: 588,23 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 6:4 de rotámeros δ 7,85 (s, 1 H), 7,69 (s, 2 H), 7,16-7,21 (m, 1,5 H), 7,04-7,13 (m, 1,5 H), 6,96 (dd, J = 14,3, 8,80 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,59 (d, J = 8,0 Hz, 0,6 H), 5,43 (d, J = 8,0 Hz, 0,4 H), 4,85 (d, J = 15,8 Hz, 0,6 H), 4,82 (d, J = 15,8 Hz, 0,4 H), 4,02 (d, J = 15,8 Hz, 0,6 H), 3,85 (m, 0,6 H), 3,76-3,81 (m, 0,8 H), 3,75 (s, 1,8 H), 3,73 (s, 1,2 H), 3,19 (m, 1 H), 1,14-1,26 (m, 6 H), 0,56 (d, J = 6,6 Hz, 1,2 H), 0,38 (d, J = 6,6 Hz, 1,8 H).

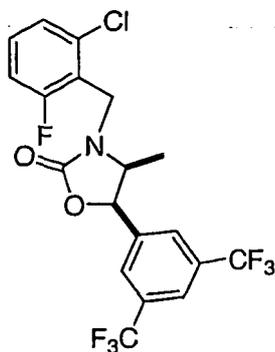
Producto Intermedio 23(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (1,0 g, 3,19 mmol)/THF (40 ml) a 0 °C, se añadió NaH (153 mg, 60% p/p en aceite mineral, 3,83 mmol, 1,2 eq.) en una porción. La mezcla espumosa resultante se agitó en un baño de hielo durante 30 min, seguido de la adición de cloruro de 2-cloro-4-fluorobencilo (572 mg, 3,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción no consiguió transcurrir a temperatura ambiente y se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 20 h. Una alícuota indicó que la reacción había concluido. Se interrumpió con NH₄Cl ac. (50 ml). Los componentes volátiles se evaporaron. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por SiO₂ (cartucho Biotage 40+M, eluyendo con EtOAc/hexano, gradiente; 5% a 40%). El compuesto del título se obtuvo en forma de un material vítreo incoloro. LC-MS: 456,12 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,89 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,46 (dd, J = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 0,79 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

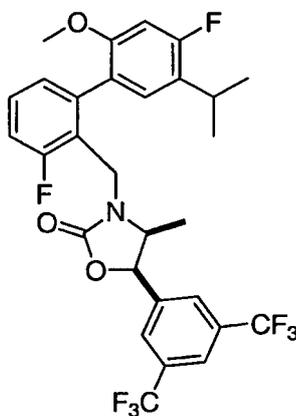
Ejemplo 330

(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4',5'-difluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-on
a

5 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (100 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (55,8 mg, 0,26 mmol), acetato de paladio (II) (10 mg, 20% en moles), una solución acuosa de hidróxido potásico (147 μ l, 3 M, 2 eq.) y tri-*tert*-butilfosfina (13,4 mg, 0,066 mmol, 30% en moles) en forma de una solución al 10% p/p en hexano). La mezcla de reacción resultante se purgó con N₂ y se cerró herméticamente en un matraz de microondas. El recipiente se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 40 min. Los datos de LC-MS indicaron la formación del producto deseado. Se inactivó con agua (50 ml). Los componentes volátiles se evaporaron. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite. El compuesto del título se obtuvo después de dos purificaciones con gel de sílice y una con HPLC preparativa de fase inversa. LC-MS: 588,25 (M+1)⁺.

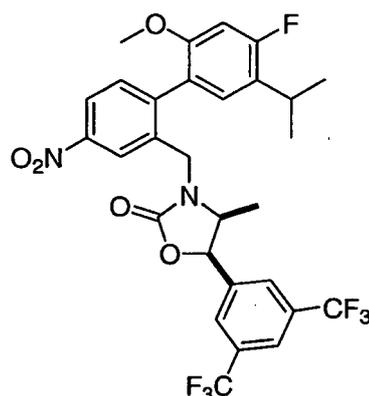
Producto Intermedio 2415 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (1,0 g, 3,19 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C, se añadió NaH (153 mg, 60% p/p en aceite mineral, 3,83 mmol, 1,2 eq.) en una porción. La mezcla espumosa resultante se agitó en un baño de hielo durante 30 min seguido de la adición de cloruro de bencilo (572 mg, 3,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación se calentó a 60 °C durante 30 h. Una alícuota indicó que quedaba aproximadamente un 10% de material de partida (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona. La reacción se enfrió y se interrumpió con NH₄Cl saturado (50 ml). Los componentes volátiles se evaporaron. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite de color amarillo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un material vítreo incoloro después de la purificación por SiO₂ (Biotage 40+M, eluyendo con EtOAc/hex, gradiente; 5% a 40%). LC-MS: 456,11 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,22-7,34 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 1H), 5,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 14,8, 2,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 0,81 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 331

(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(3,4'-difluoro-5'-isopropil-2'-metoxifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (327 mg, 0,72 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadieron ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (228 mg, 1,08 mmol), acetato de paladio (II) (33 mg, 20% en moles), hidróxido potásico (588 μ l, 3 M, 2,5 eq.) y tri-*terc*-butilfosfina (44 mg, 0,22 mmol, 30% en moles en forma de una solución al 10% p/p en hexano). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno y se cerró herméticamente en un matraz de microondas. El recipiente se sometió a irradiación de microondas a 135 °C durante 50 min. Los datos de LC-MS indicaron que la proporción material de partida/producto era aproximadamente 55:45. La mezcla de reacción se sometió de nuevo a las condiciones de reacción (microondas a 135 °C durante 50 min). La traza de LC-MS indicó que no se realizó ningún progreso a partir de la segunda irradiación. Se añadieron a la mezcla de reacción más acetato de paladio (II) (33 mg, 20% en moles) y tri-*terc*-butilfosfina (44 mg, 0,22 mmol, 30% en moles en forma de una solución al 10% p/p en hexano). La mezcla se sometió de nuevo a las condiciones de reacción (microondas a 135 °C, 1 h). De nuevo, los datos de LC-MS no indicaron ningún progreso significativo. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en DMSO y se purificó dos veces por HPLC preparativa de fase inversa (columna: Kromasil, 100-5C18, 100 x 21,1 mm) eluyendo con 10% a 90% de H₂O (0,1% de TFA, v/v) / MeCN (0,1% de TFA, v/v). El material vítreo resultante se purificó a continuación sobre una placa de TLC preparativa con un 100% de diclorometano para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 588,21 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,83 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,09 - 7,16 (m, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 1 H), 6,64 - 6,70 (m, 1 H), 5,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,5 H), 5,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 0,5 H), 4,96 (d, *J* = 14,9 Hz, 0,5 H), 4,80 (d, *J* = 15,1 Hz, 0,5 H), 4,31 (d, *J* = 15,1 Hz, 0,5 H), 3,91 (d, *J* = 15,1 Hz, 0,5 H), 3,78 (s, 1,5 H), 3,75 (s, 1,5 H), 3,62-3,69 (m, 1 H), 3,15-3,26 (m, 1 H), 1,14-1,25 (m, 6 H), 0,54 (d, *J* = 6,6 Hz, 1,5 H), 0,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 1,5 H).

Ejemplo 332

25

Etapa A: 2-bromo-5-nitrofenil)metanol

Se disolvió 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (10 g, 38,46 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió hasta una temperatura interna = -15 ~ -10 °C. A esta mezcla se añadió lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 57 ml, 57 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna < 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se inactivó con NH₄Cl ac. (150 ml). La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (100 ml) y a continuación se filtró. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta un aceite. El aceite resultante se purificó por SiO₂ (Biotage 65i, EtOAc/hexanos, gradiente; 10% a 15%). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido cristalino de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,44 (d, *J* = 2,74 Hz, 1 H), 8,02 (dd, *J* = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,7, 1 H), 4,83 (s, 3 H).

35

Etapa B: 1-bromo-2-(bromometil)-4-nitrobenceno

A una solución de 2-bromo-5-nitrofenil)metanol (4,746 g, 20,45 mmol) en diclorometano anhidro (150 ml), se añadieron trifetilfosfina (6,43 g, 24,5 mmol) y tetrabromuro de carbono (8,15 g, 24,5 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación a 20 °C durante 1 h. Los datos de TLC mostraron el consumo completo del material de partida. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por SiO₂ (Biotage 40M, eluyendo con EtOAc/hexanos, gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,33 (d, *J* = 2,74 Hz, 1 H), 8,03 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,7, 1 H), 4,63 (s, 3 H).

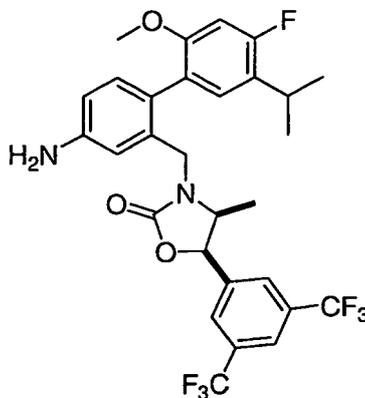
40

Etapa C: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-bromo-5-nitrobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

5 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (5,3 g, 16,95 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C, se añadió NaH (746 mg, 60% p/p en aceite mineral, 18,65 mmol, 1,1 eq.) en una porción. La mezcla espumosa resultante se agitó en un baño de hielo. Se añadió una cantidad adicional de THF (100 ml) a la reacción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió una solución de 1-bromo-2-(bromometil)-4-nitrobenceno (5,0 g, 16,95 mmol) en THF (25 ml). La mezcla resultante se agitó en frío durante 30 min y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se completó en 1,5 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso sat. (100 ml). La mezcla en bruto se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na₂SO₄. El gel claro resultante se purificó por SiO₂ (cartucho Biotage 40M, EtOAc/hexano, gradiente, 25% a 45%). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido cristalino. LC-MS: 529,11 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 3H), 5,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 16,3, 1H), 4,11 - 4,20 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

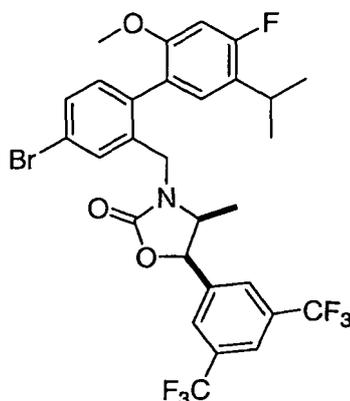
Etapa D: (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-nitrobifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

15 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-bromo-5-nitrobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (3,877 g, 7,35 mmol) en una mezcla de tolueno (24 ml): etanol (12 ml): agua (6 ml) se añadieron ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (2,337 g, 11,03 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (425 mg, 5% en moles) y carbonato sódico (1,56 g, 14,72 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con nitrógeno y a continuación se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante 10 h. Una alícuota mostró el consumo completo del material de partida. La reacción se interrumpió con salmuera. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla vítrea resultante se purificó por SiO₂ (cartucho Biotage 40S, EtOAc/hexano, gradiente). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido cristalino. LC-MS: 615,26 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 8,31 (s, 1 H), 8,20 - 8,26 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,70 (s, 2 H), 7,39 - 7,43 (m, 1 H), 6,96 - 7,01 (m, 1 H), 6,67 - 6,72 (m, 1 H), 5,64 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 5,48 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 4,90 (d, J = 16,3 Hz, 0,5 H), 4,86 (d, J = 16,3 Hz, 0,5 H), 4,10 - 4,16 (m, 0,5 H), 3,84 - 3,94 (m, 1,5 H), 3,77 (s, 1,5 H), 3,75 (s, 1,5 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 1,15 - 1,29 (m, 6 H), 0,57 (d, J = 6,6 Hz, 1,5 H), 0,40 (d, J = 6,6 Hz, 1,5 H).

Ejemplo 333(4S,5R)-3-[(4'-amino-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

30 Una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-nitrobifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (1,94 g, 3,16 mmol) en metanol (20 ml) se sometió a H₂ (276 kPa., agitador Parr) a 20 °C durante 1,5 h. Los datos de LCMS indican la presencia de trazas del material de partida. La mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de Celita (521). El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar un vidrio como producto. LC-MS: 585,32 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,83 (s, 1 H), 7,67 (s, 2 H), 6,93 - 7,06 (m, 2 H), 6,87 (s, 0,5 H), 6,72 - 6,82 (m, 1,5 H), 5,57 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 5,36 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 4,77 (d, J = 5,5 Hz, 0,5 H), 4,74 (d, J = 6,5 Hz, 0,5 H), 3,95 (d, J = 15,5 Hz, 0,5 H), 3,75 - 3,86 (m, 1,5 H), 3,73 (s, 3 H), 3,12 - 3,24 (m, 1 H), 1,11-1,29 (m, 6 H), 0,47 (d, J = 6,5 Hz, 1,5 H), 0,29 (d, J = 6 Hz, 1,5 H).

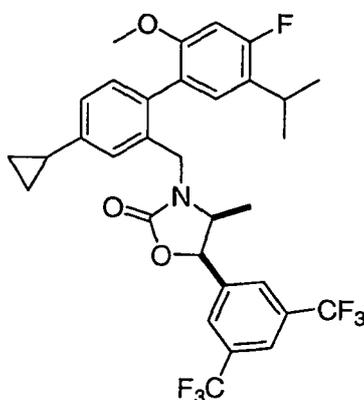
Ejemplo 334



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4-bromo-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 A una solución de (4S,5R)-3-[(4-amino-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (526 mg, 0,90 mmol) en bromoformo (2,5 ml) se añadió nitrito de *terc*-butilo (186 mg, 1,80 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 min. Una alícuota indicó que se había completado la reacción. La mezcla de reacción en bruto se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un vidrio de color amarillo. LC-MS: 650,09 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,85 (s, 1 H), 7,69 (s, 2 H), 7,60 (s, 0,5 H), 7,48-7,53 (m, 1,5 H), 7,07-7,11 (m, 1 H), 6,93-6,99 (m, 1 H), 6,62-6,67 (m, 1 H), 5,59 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 5,39 (d, J = 7,0 Hz, 0,5 H), 4,82 (d, J = 6,5 Hz, 0,5 H), 4,75 (d, J = 6,5 Hz, 0,5 H), 3,98 (d, J = 16,0 Hz, 0,5 H), 3,76-3,85 (m, 1,5 H), 3,75 (s, 1,5 H), 3,74 (s, 1,5 H), 3,13-3,23 (m, 1 H), 1,13-1,29 (m, 6 H), 0,52 (d, J = 6,5 Hz, 1,5 H), 0,34 (d, J = 7,0 Hz, 1,5 H).
- 10

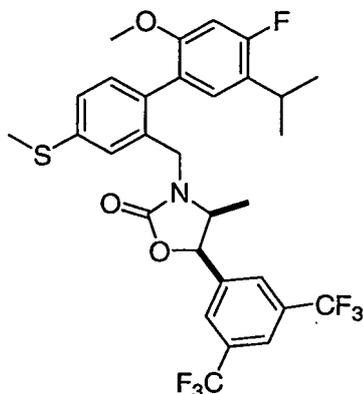
Ejemplo 335



- 15 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4-ciclopropil-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4-bromo-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (100 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadieron ácido ciclopropilborónico (10 mg, 0,19 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (82 mg, 8% en moles), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) (10 mg, 13% en moles) e hidróxido potásico acuso (78 μl, 3 M, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y a continuación se cerró herméticamente en un matraz de microondas. El recipiente de reacción se sometió irradiación de microondas a 150 °C durante 30 min. Una alícuota indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción en bruto se trató con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. El compuesto del título se obtuvo en forma de un material vítreo después de dos placas de TLC preparativa usando respectivamente 20% de EtOAc en hexanos y 5% de EtOAc en diclorometano como eluyentes. LC-MS: 610,26 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,84 (s, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 2 H), 7,21 (s, 0,5 H), 7,08 - 7,14 (m, 1,5 H), 6,95 - 7,04 (m, 2 H), 6,61 - 6,67 (m, 1 H), 5,52 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H), 5,27 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 4,85 (d, J = 15,5 Hz, 0,5 H), 4,81 (d, J = 15,5 Hz, 0,5 H), 4,00 (d, J = 15,5 Hz, 0,5 H), 3,69-3,81 (m, 4,5 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 1,90 - 1,99 (m, 1 H), 1,12-1,30 (m, 6 H), 0,98 - 1,15 (m, 2 H), 0,71 - 0,77 (m, 2 H), 0,48 (d, J = 6,5 Hz, 1,5 H), 0,29 (d, J = 6,5 Hz, 1,5 H).
- 20
- 25
- 30

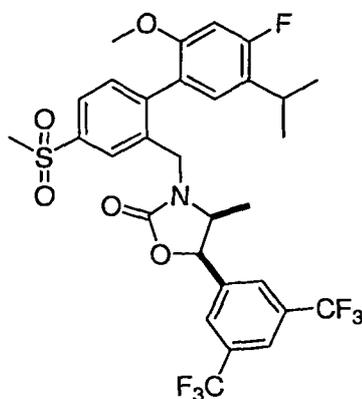
Ejemplo 336



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(metiltio)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 A una solución de (4S,SR)-3-[[4-amino-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il]metil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (200 mg, 0,34 mmol) en disulfuro de metilo (2 ml) se añadió nitrito de *tert*-butilo (70 mg, 0,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 30 min. Una alícuota indicó que se había completado la reacción. El compuesto del título se obtuvo en forma de un material vítreo después de dos placas de TLC preparativa usando respectivamente 20% de EtOAc en hexanos y 10% de EtOAc en diclorometano como eluyentes. LC-MS: 616,21
- 10 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,84 (s, 1 H), 7,67 (s, 2 H), 7,35 (s, 0,5 H), 7,22-7,28 (m, 1,5 H), 7,12-7,19 (m, 1 H), 6,94-7,02 (m, 1 H), 6,61-6,68 (m, 1 H), 5,55 (d, J=8,0 Hz, 0,5 H), 5,31 (d, J=9,5 Hz, 0,5 H), 4,85 (d, J=16,0 Hz, 0,5 H), 4,83 (d, J=15,5 Hz, 0,5 H), 3,99 (d, J=15,5 Hz, 0,5 H), 3,69-3,81 (m, 4,5 H), 3,12-3,24 (m, 1 H), 2,54, (s, 1,5 H), 2,53 (s, 1,5 H), 1,11-1,27 (m, 6 H), 0,50 (d, J=6,5 Hz, 1,5 H), 0,31 (d, J=7,0 Hz, 1,5 H).

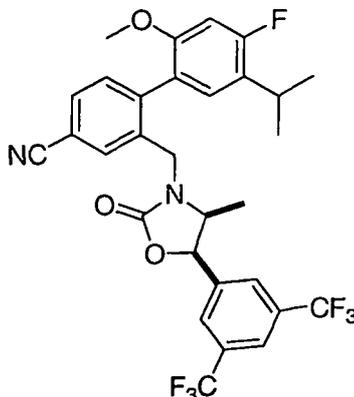
Ejemplo 337



- 15 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(metilsulfonil)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(metiltio)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (156 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (175 mg, 1,01 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Una alícuota indicó que se había completado la reacción. La mezcla en bruto de reacción se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El compuesto del título se obtuvo en forma de un material vítreo después de tres placas de TLC preparativa usando respectivamente 50% de EtOAc en hexanos, 20% de EtOAc en diclorometano y diclorometano como eluyentes. LC-MS: 648,29 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,99 (s, 0,5 H), 7,92 - 7,96 (m, 1,5 H), 7,86 (s, 1 H), 7,70 (s, 2 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 6,96 - 7,00 (m, 1 H), 6,69 (d, J=12 Hz, 1 H), 5,64 (d, J=8,0 Hz, 0,5 H), 5,45 (d, J=8,0 Hz, 0,5 H), 4,93 (d, J=6,0 Hz, 0,5 H), 4,90 (d, J=6,5 Hz, 0,5 H), 4,09 (d, J=16 Hz, 0,5 H), 3,88 (d, J=16 Hz, 0,5 H), 3,80 - 3,88 (m, 1 H), 3,78 (s, 1,5 H), 3,75 (s, 1,5 H), 3,16 - 3,25 (m, 1 H), 3,14 (s, 1,5 H), 3,13 (s, 1,5 H), 1,22 - 1,28 (m, 6 H), 0,57 (d, J=6,5 Hz, 1,5 H), 0,38 (d, J=6,5 Hz, 1,5 H).
- 25

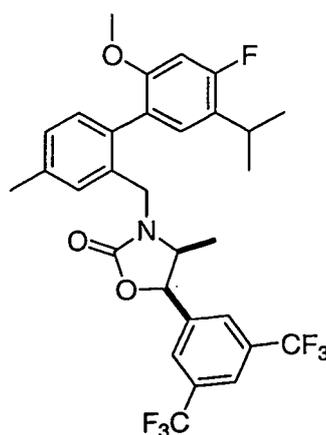
Ejemplo 338



2-(((4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil)-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-4-carbonitrilo

- 5 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4-bromo-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (100 mg, 0,15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió cianuro de cobre (I) (17 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con N₂ y se cerró herméticamente en un matraz de microondas. El recipiente se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 30 min. Los datos de LC-MS indicaron que sólo estaba presente el bromuro de partida. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg, 6% en moles) a la mezcla de reacción. Se repitió la irradiación de microondas a 150 °C durante 30 min. Una alícuota indicó que se había formado el producto deseado y se había consumido todo el bromuro de partida. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre agua y hexanos. La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. El compuesto del título se obtuvo en forma de un material vítreo después de dos placas de TLC preparativa desarrolladas respectivamente con 20% de EtOAc en hexanos y 4% de EtOAc en diclorometano. LC-MS: 595,03 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,86 (s, 1 H), 7,61 (s, 0,5 H), 7,67 - 7,71 (m, 2,5 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 6,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 0,5 H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 0,5 H), 6,68 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 5,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,5 H), 5,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,5 H), 4,85 (d, *J* = 16,0 Hz, 0,5 H), 4,80 (d, *J* = 16,0 Hz, 0,5 H), 4,06 (d, *J* = 16 Hz, 0,5 H), 3,79 - 3,86 (m, 1 H), 3,70 - 3,78 (m, 3,5 H), 3,16 - 3,24 (m, 1 H), 3,75 (s, 1,5 H), 3,16 - 3,25 (m, 1H), 3,14 (s, 1,5 H), 3,13 (s, 1,5 H), 1,15 - 1,27 (m, 6 H), 0,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 1,5 H), 0,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 1,5 H).

Ejemplo 339

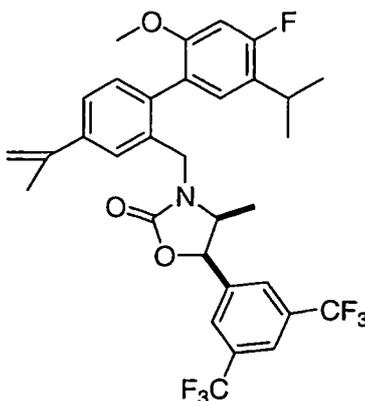


(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-metilbifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 25 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4-bromo-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (82,5 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadieron trimetilboroxina (39 mg, 0,31 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 10% en moles) y carbonato potásico (35 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno y se cerró herméticamente en un matraz de microondas. El recipiente se sometió a irradiación de microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla en bruto se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. El compuesto del título se obtuvo en forma de un material

vítreo después de dos placas de TLC preparativa desarrolladas respectivamente con 20% de EtOAc en hexanos y diclorometano. LC-MS: 584,08 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,84 (s, 1 H), 7,65-7,70 (m, 2 H), 7,29 (s, 0,5 H), 7,18-7,22 (m, 1,5 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 7,01 (d, J=8,0 Hz, 0,5 H), 6,98 (d, J=8,5 Hz, 0,5 H), 6,66 (d, J=5,0 Hz, 0,5 H), 6,64 (d, J=5,5 Hz, 0,5 H), 5,54 (d, J=8,5 Hz, 0,5 H), 5,31 (d, J=8,0 Hz, 0,5 H), 4,82 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 4,02 (d, J=15 Hz, 0,5 H), 3,71-3,82 (m, 5 H), 3,15-3,24 (m, 1 H), 2,42 (s, 1,5 H), 2,41 (s, 1,5 H), 1,13-1,27 (m, 6 H), 0,48 (d, J=6,5 Hz, 1,5 H), 0,31 (d, J=6,5 Hz, 1,5 H).

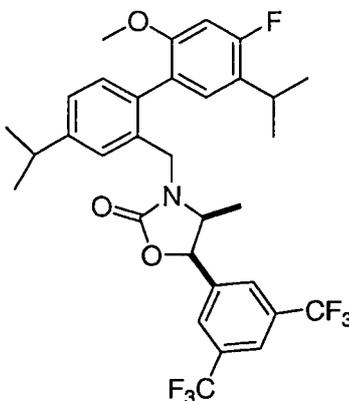
Ejemplo 340



10 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4'-fluoro-4-isopropenil-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4-bromo-4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (38 mg, 0,059 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadieron ácido (2-cloro-5-isopropilfenil)borónico (10 mg, 0,12 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloropaldio (II) (2,4 mg, 5% en moles) e hidróxido potásico acuoso (40 µl, 3 M, 2 eq.). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y a continuación se cerró herméticamente en un matraz de microondas. El recipiente de reacción se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla en bruto se trató con agua y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por una placa de TLC preparativa eluyendo con 20% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título. LC-MS: 610,04 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,84 (s, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 7,56 (s, 0,5 H), 7,45 - 7,50 (m, 1,5 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,02 (d, J=9,0 Hz, 0,5 H), 6,99 (d, J=8,5 Hz, 0,5 H), 6,67 (d, J=7,0 Hz, 0,5 H), 6,64 (d, J=5,5 Hz, 0,5 H), 5,52 (d, J=8,0 Hz, 0,5 H), 5,43 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 5,26 (d, J=8,0 Hz, 0,5 H), 5,13 - 5,17 (m, 1 H), 4,91 (d, J=15,0 Hz, 0,5 H), 4,86 (d, J=15,5 Hz, 0,5 H), 4,04 (d, J=15,5 Hz, 0,5 H), 3,83 (d, J=15,5 Hz, 0,5 H), 3,70 - 3,78 (m, 3 H), 3,14 - 3,25 (m, 1 H), 2,18 - 2,22 (m, 3 H), 1,14 - 1,29 (m, 6 H), 0,50 (d, J=6,5 Hz, 1,5 H), 0,31 (d, J=6,5 Hz, 1,5 H).

25 Ejemplo 341

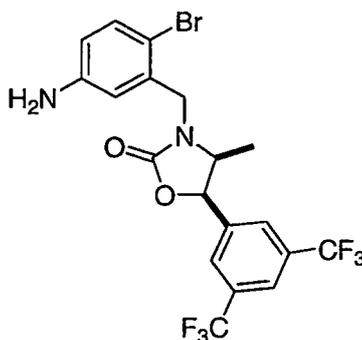


30 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4'-fluoro-4,5'-diisopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4'-fluoro-4-isopropenil-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (15 mg, 0,025 mmol) en metanol (1 ml) se sometió a H₂ (atmósfera en un globo) a 20 °C

durante una noche. La mezcla en bruto se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se evaporó al vacío y se purificó por placas de TLC preparativa desarrolladas con 20% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título. LC-MS: 612 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,84 (s, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 2 H), 7,30 (s, 0,5 H), 7,20 - 7,27 (m, 1,5 H), 7,13 - 7,17 (m, 1 H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 6,65 (d, J = 6,0 Hz, 0,5 H), 6,63 (d, J = 6,0 Hz, 0,5 H), 5,52 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 5,25 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 15,5 Hz, 0,5 H), 4,82 (d, J = 15,5 Hz, 0,5 H), 4,03 (d, J = 15,0 Hz, 0,5 H), 3,81 (d, J = 15,0 Hz, 0,5 H), 3,69 - 3,77 (m, 4 H), 3,14 - 3,24 (m, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 1,14 - 1,33 (m, 12 H), 0,48 (d, J = 6,5 Hz, 1,5 H), 0,30 (d, J = 7,0 Hz, 1,5 H).

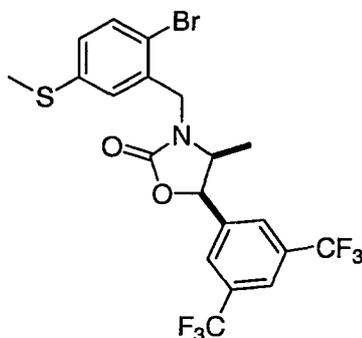
Producto Intermedio 25



10 (4S,5R)-3-(5-amino-2-bromobencil)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

Una mezcla de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-bromo-5-nitrobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (614 mg, 1,17 mmol), cloruro de estaño(II) deshidratado (1,314 g, 5,823 mmol) y etanol (3 ml) se agitó a 20 °C durante 36 h. La mezcla de reacción en bruto se trató con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. El compuesto del título se obtuvo en forma de un material vítreo después de purificación sobre SiO₂ (Biotage 40+M, gradiente, 0% a 35% de EtOAc en hexanos). LC-MS: 499,05 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,5, 1H), 6,77 (d, J = 2,7, 1H), 6,54 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 15,3, 1H), 4,29 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 0,79 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

15 **Producto Intermedio 26**

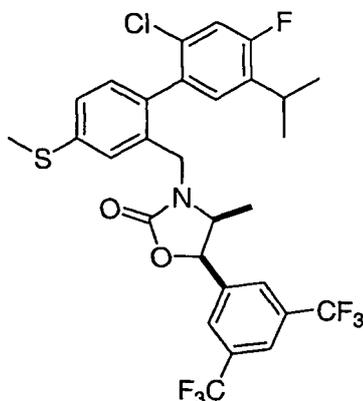


20 (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-bromo-5-(metiltio)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-3-(5-amino-2-bromobencil)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (457 mg, 0,92 mmol) en disulfuro de metilo (4 ml) se añadió nitrito de *tert*-butilo (182 μl, d = 0,867, 1,38 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. Una alícuota indicó que se había completado la reacción. El compuesto del título se obtuvo en forma de un material vítreo después de placas de TLC preparativa eluidas con 25% de EtOAc en hexanos. LC-MS: 529,71 (M+1)⁺.

25

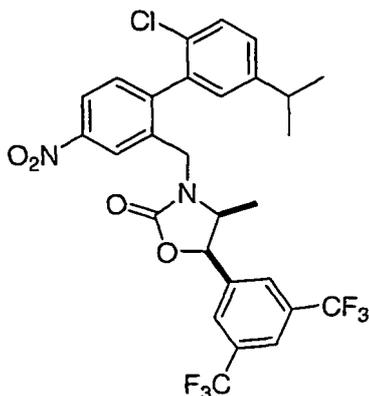
Ejemplo 342



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[2'-cloro-4'-fluoro-5'-isopropil-4-(metiltio)bifenil-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-bromo-5-(metiltio)bencil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (60 mg, 0,114 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadieron ácido (2-cloro-4-fluoro-5-isopropilfenil)borónico (10 mg, 0,12 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (28 mg, 30% en moles) e hidróxido potásico acuoso (95 μ l, 3 M, 2 eq.). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y a continuación se cerró herméticamente en un matraz de microondas. El recipiente de reacción se sometió a irradiación de microondas a 150 $^{\circ}$ C durante 30 min. La mezcla en bruto se trató con agua y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por una placa de TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 619,95 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 7,83 - 7,88 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 1 H), 7,11 - 7,19 (m, 2,5 H), 7,04 - 7,07 (m, 0,5 H), 5,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 0,5 H), 5,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,5 H), 4,87 (d, *J* = 15,3 Hz, 0,5 H), 4,70 (d, *J* = 15,8 Hz, 0,5 H), 3,79 - 3,98 (m, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 2,55 (s, 1,5 H), 2,54 (s, 1,5 H), 1,20 - 1,29 (m, 6 H), 0,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 1,5 H), 0,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 1,5 H).

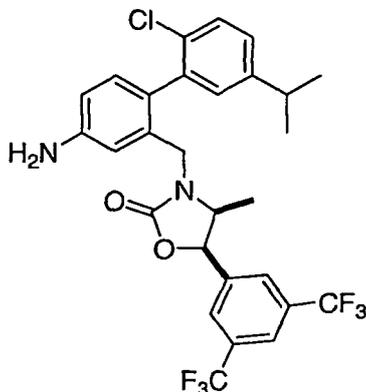
Ejemplo 343



(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(2'-cloro-5'-isopropil-4-nitrobifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

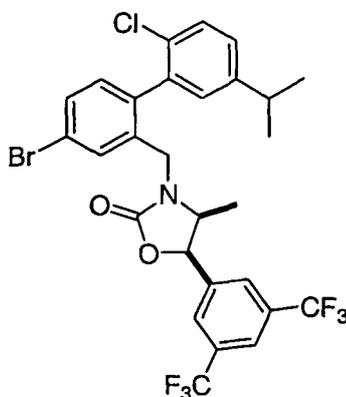
- 20 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-(2-bromo-5-nitrobencil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (950 mg, 1,80 mmol) en una mezcla de tolueno (5,2 ml): etanol (2,6 ml): agua (1,3 ml) se añadió ácido (2-cloro-5-isopropilfenil)borónico (325 mg, 1,64 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (188 mg, 10% en moles) y carbonato sódico (346 mg, 3,26 mmol). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 80 $^{\circ}$ C durante 12 h. La mezcla de reacción en bruto se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se recogió con una mezcla de agua y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto, que se purificó por SiO_2 (cartucho Biotage 40+S, EtOAc/hexano, gradiente) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 601,19 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros δ 8,31 - 8,30 (m, 1 H), 8,24 - 8,28 (m, 1 H), 7,85 - 7,89 (m, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 2 H), 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 7,26 - 7,30 (m, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 5,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 0,5 H), 5,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,5 H), 4,92 (d, *J* = 15,8 Hz, 0,5 H), 4,76 (d, *J* = 16,2 Hz, 0,5 H), 3,97 - 4,04 (m, 1,5 H), 3,82 (dt, *J* = 8,0, 6,6 Hz, 0,5 H), 2,89 - 2,99 (m, 1H) 1,22 - 1,29 (m, 6 H), 0,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 1,5 H), 0,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 1,5 H).

Ejemplo 344

(4S,5R)-3-[(4-amino-2'-cloro-5'-isopropilbifenil-2-il)metil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

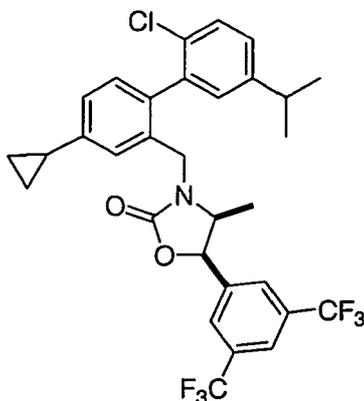
Una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(2'-cloro-5'-isopropil-4-nitrobifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (425 mg, 0,71 mmol) en metanol (10 ml) se sometió a H₂ (276 kPa, agitador Parr) a 20 °C durante 6 h. La mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de Celita (521). El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar un vidrio. El compuesto del título se obtuvo después de una placa de TLC preparativa desarrollada con 20% de EtOAc en hexanos. LC-MS: 571,22 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 6:4 de rotámeros δ 7,82 - 7,86 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,34 - 7,38 (m, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,02 - 7,06 (m, 1 H), 6,76 - 6,82 (m, 1 H), 6,68 - 6,74 (m, 1 H), 5,58 (d, J = 8,0 Hz, 0,4 H), 5,51 (d, J = 8,2 Hz, 0,6 H), 4,82 (d, J = 15,3 Hz, 0,6 H), 4,70 (d, J = 15,6 Hz, 0,4 H), 3,69-4,00 (m, 4 H), 2,84 - 2,94 (m, 1 H), 1,19 - 1,28 (m, 6 H), 0,45 (d, J = 6,6 Hz, 1,2 H), 0,40 (d, J = 6,6 Hz, 1,8 H).

Ejemplo 345

(4S,SR)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4-bromo-2'-cloro-5'-isopropilbifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S,5R)-3-[(4-amino-2'-cloro-5'-isopropilbifenil-2-il)metil]-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (100 mg, 0,175 mmol) en bromoformo (0,5 ml) y diclorometano (1 ml) se añadió nitrito de *t*-butilo (23 µl, d = 0,867, 90% de pureza, 0,193 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. Una alícuota indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción en bruto se depositó sobre 2 placas de TLC preparativa eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 635,80 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) mezcla 6:4 de rotámeros δ 7,84 - 7,88 (m, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 2 H), 7,60 - 7,63 (m, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,19 - 7,23 (m, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 0,6 H), 7,03 (d, J = 2,3 Hz, 0,4 H), 5,66 (d, J = 8,0 Hz, 0,4 H), 5,55 (d, J = 8,0 Hz, 0,6 H), 4,86 (d, J = 15,6 Hz, 0,6 H), 4,70 (d, J = 15,6 Hz, 0,4 H), 3,77 - 4,00 (m, 2 H), 2,87 - 2,95 (m, 1 H), 1,20 - 1,28 (m, 6 H), 0,53 (d, J = 6,6 Hz, 1,2 H), 0,45 (d, J = 6,4 Hz, 1,8 H).

Ejemplo 346

(4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(2'-cloro-4-ciclopropil-5'-isopropilbifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

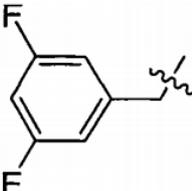
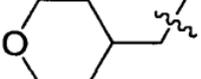
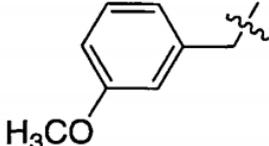
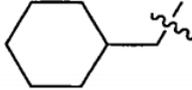
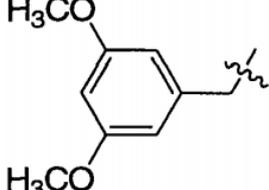
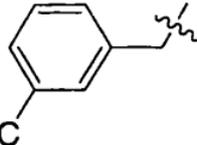
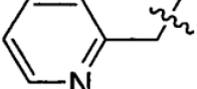
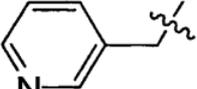
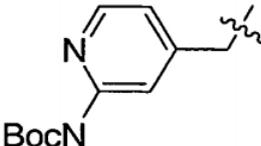
5 A una solución de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(4-bromo-2'-cloro-5'-isopropilbifenil-2-il)metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (27 mg, 0,043 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió ácido ciclopropilborónico (9 mg, 0,10 mmol),
 10 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (10,4 mg, 30% en moles) e hidróxido potásico acuoso (42 μ l, 3 M, 3 eq.). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y a continuación se cerró herméticamente en un matraz de microondas. El recipiente de reacción se sometió irradiación de microondas a 120 $^{\circ}$ C durante 20 min. La mezcla en bruto se trató con agua y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este se purificó por una placa de TLC preparativa eluyendo con 20% de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 595,99 ($\text{M}+1$)⁺. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) mezcla 6:4 de rotámeros δ 7,82 - 7,86 (m, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 2 H), 7,36 - 7,40 (m, 1 H), 7,21 - 7,23 (m, 0,5 H), 7,11 - 7,19 (m, 3 H), 7,01 - 7,08 (m, 1,5 H), 5,58 (d, $J=8,0$ Hz, 0,4 H), 5,50 (d, $J=8,0$ Hz, 0,6 H), 4,88 (d, $J=15,1$ Hz, 0,6 H), 4,71 (d, $J=15,6$ Hz, 0,4 H), 3,76-3,95 (m, 2 H), 2,84 - 2,95 (m, 1 H), 1,92 - 2,00 (m, 1 H), 1,18 - 1,29 (m, 6 H), 1,00 - 1,07 (m, 2 H), 0,71 - 0,82 (m, 2 H), 0,47 (d, $J=6,6$ Hz, 1,2 H), 0,42 (d, $J=6,6$ Hz, 1,8 H).

Los compuestos listados en la Tabla 18 se prepararon a partir de (4R,5R)-5-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)-bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona siguiendo los procedimientos perfilados en el Ejemplo 96:

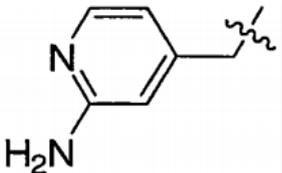
Tabla 18

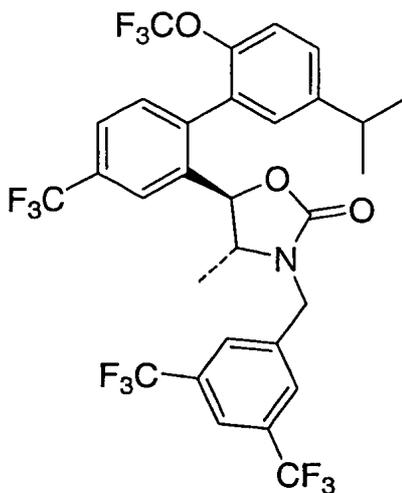
Ejemplo	R	Datos de LC/MS (M+1)
347		570,3

(continuación)

Ejemplo	R	Datos de LC/MS (M+1)
348		538,4
349		511,4
350		532,4
351		508,4
352		562,4
353		643,5
354		570,4
355		586,4
356		503,4
357		503,4
358		618,5

(continuación)

Ejemplo	R	Datos de LC/MS (M+1)
359		518,4

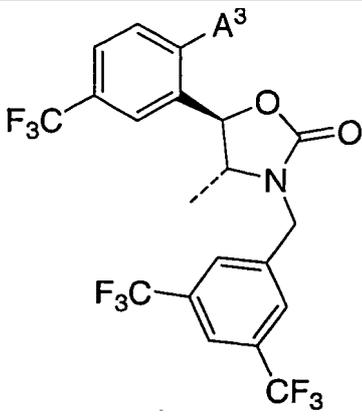
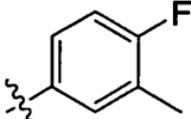
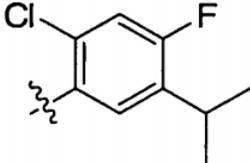
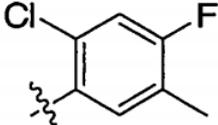
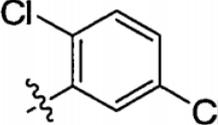
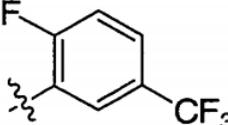
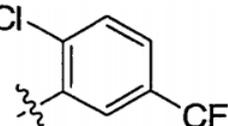
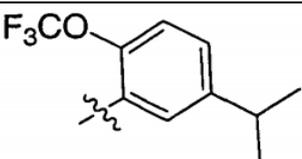
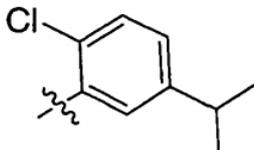
Ejemplo 360

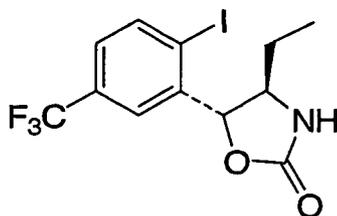
5 (4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[5'-isopropil-2'-(trifluorometoxi)-4-(trifluorometil)bifenil-2-yl]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

10 A una solución de 80 mg de (4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en 2 ml de benceno, 1 ml de agua, y 0,5 ml de etanol se añadieron 100 mg de ácido 5-isopropil-2-(trifluorometoxi)fenilborónico, 0,15 ml de carbonato sódico acuoso 2 M, y 21 mg de Pd(PPh₃)₄. Se acopló un condensador de reflujo, y la mezcla se calentó a 100 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas, y a continuación se diluyó con 10 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 10 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna 25M Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 2% de EtOAc en hexanos, seguido de un gradiente lineal de EtOAc en hexanos de 2 a 100% durante 10 VC. El producto se purificó de nuevo usando las mismas condiciones para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 674,4 (M+1).

Los compuestos listados en la Tabla 19 se prepararon siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente.

Tabla 19

Ejemplo	A ³	Datos de LC/MS (M+1)
		
361		580,3
362		642,4
363		614,3
364		616,3
365		634,4
366		650,3
367		674,4
368		623,9

Producto Intermedio 27(4R,5R)-4-etil-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-onaEtapa A: (4S)-4-bencil-3-butiril-1,3-oxazolidin-2-ona

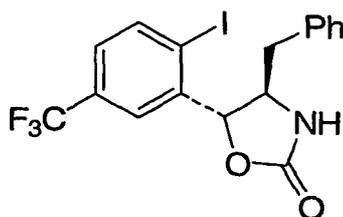
- 5 A una solución a -78 °C de S-bencil-oxazolidinona en 15 ml de THF se añadió *n*-BuLi durante aproximadamente 1 min, y a continuación cloruro de butirilo. La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C, y a continuación se dejó calentar a t.a. durante aproximadamente 30 min. El exceso cloruro de ácido se inactivó mediante la adición de 3 ml de NH₄Cl acuoso saturado, y a continuación el volumen del disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se diluyó con 17 ml de NH₄Cl acuoso saturado y 30 ml de CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 20 ml de CH₂Cl₂.
- 10 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 20 ml de una solución 1 N de NaOH y 20 ml de salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 40M Biotage Horizon, eluyendo con 1 CV de 2% de EtOAc en hexanos seguido de un gradiente lineal de 2 → 100% de EtOAc en hexanos durante 10 VC. El residuo se almacenó en el congelador durante una noche, en el que cristalizó. El sólido resultante se trituró con hexanos, se filtró, y se secó a alto vacío. Espectro de masas (ESI) 178,2 (M-C₃H₇CO).

15 Etapa B: (4S)-4-bencil-3-((2R)-2-((S)-hidroxil[2-yodo-5-trifluorometil]fenil)metil)butanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa A, el compuesto del título se preparó a partir de 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído (Ejemplo 80, Etapa A) y (4S)-4-bencil-3-butiril-1,3-oxazolidin-2-ona. Espectro de masas (ESI) 530,1 (M-OH).

Etapa C: (4R,5R)-4-etil-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa B, el compuesto del título se preparó a partir de (4S)-4-bencil-3-((2R)-2-((S)-hidroxil[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]metil)butanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona. Espectro de masas (ESI) 386,2 (M+1).

Producto Intermedio 2825 (4R,5R)-4-bencil-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-onaEtapa A: (4S)-4-bencil-3-(3-fenilpropanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en el Producto Intermedio 27, Etapa A, el compuesto del título se preparó a partir de S-bencil-oxazolidinona y cloruro de hidrocinaomóilo. Espectro de masas (ESI) 178,2 (M-PhC₂H₄CO).

Etapa B: (4S)-4-bencil-3-((2R,3S)-2-bencil-3-hidroxi-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]propanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona

- 30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa A, el compuesto del título se preparó a partir de 5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído (Ejemplo 80, Etapa A) y (4S)-4-bencil-3-(3-fenilpropanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona. Espectro de masas (ESI) 592,3 (M-OH).

Etapa C: (4R,5R)-4-bencil-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

- 35 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa B, el compuesto del título se preparó a partir de (4S)-4-bencil-3-((2R,3S)-2-bencil-3-hidroxi-3-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]propanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona. Espectro de masas (ESI) 448,2 (M+1).

Los compuestos de la Tabla 20 se prepararon siguiendo los procedimientos generales perfilados anteriormente:

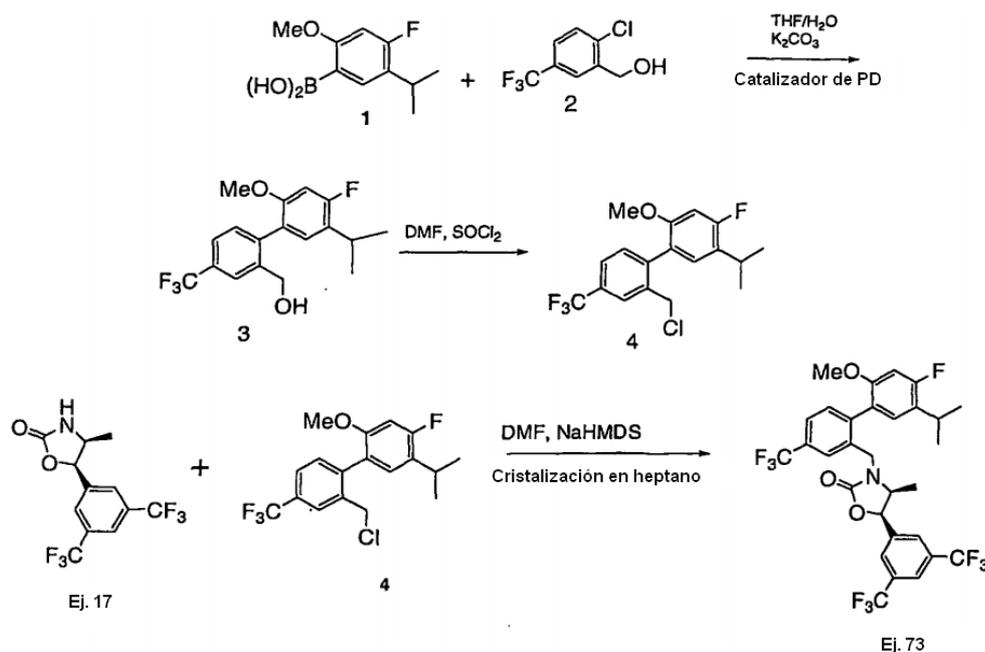
Tabla 20

Ejemplo	A ³	R ₂	R ₃	Datos de LC/MS (M+1)
369		Et		652,4
370		Et		584,4
(371		Et		639,2

Ejemplo 372

5 Procedimiento alternativo para la producción de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-{{4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 73)

El compuesto del Ejemplo 73 se puede preparar mediante el procedimiento mostrado a continuación:



Etapas 1: Acoplamiento de Suzuki-Reacción del ácido borónico 1 y el cloruro de arilo 2:

Se prepara una solución 3 M de K₂CO₃ por adición de 4,71 kg de K₂CO₃ sólido a 10,3 l de agua. Se aplica refrigeración para mantener la solución a 20-25 °C. Se añaden THF (12 l), el cloruro de arilo 2 (2,69 kg), y el ácido borónico 1 que se preparó en el Ejemplo 78 (2,74 kg) al K₂CO₃ seguido de un aclarado de 1 l con THF. Se usa análisis por HPLC para confirmar la proporción 1,00/1,00 de 1/2. La solución se desgasifica mediante rociado con gas nitrógeno durante 70 min. Se añadió el catalizador, dicloruro de 1,1 bis(di-*tert*-butilfosfino) ferroceno paladio (42 g) en forma sólida seguido de un aclarado con THF desgasificado (1,5 l). La fase orgánica se torna inmediatamente de color marrón oscuro. La mezcla bifásica se envejece a 36 - 40 °C con agitación vigorosa. Después de que los datos de HPLC revelen una conversión completa (15-18 h), la mezcla se enfría a ta y la fase acuosa se retira. A la fase orgánica se añade heptano (25,6 l) y agua (25,6 l) y las fases se separan. La fase orgánica se lava con agua (19 l). La fase orgánica se trata con 680 g de Darco KB-B a ta durante 60 min y se filtra a través de solka-floc con un aclarado con 10% de THF/Heptano (~ 15 l). El disolvente se cambia a heptano (~ 35 l) a 45-50 °C hasta que queda una cantidad de THF < 0,5% en volumen. Se añade más heptano hasta conseguir un volumen total de 45-50 l. La solución se siembra con cristales obtenidos en procesos anteriores si no se forma ningún semillero. La suspensión se enfría lentamente a ta y a continuación a -15 °C. Después de envejecer a -15 °C durante 1-2 h, después de que los datos de LC del sobrenadante muestren una pérdida de ~ 2 g/l del producto en el sobrenadante, la suspensión se filtra y el producto se lava con heptano frío (~ 25 l), proporcionando el compuesto 3.

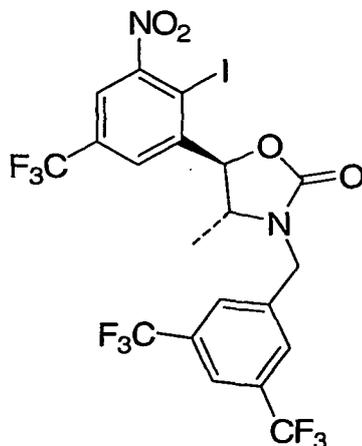
Etapas 2: Cloración de 3 a 4:

A una solución del biarilo 3 (3,4 kg) en DMF (17 l) que se mantuvo a 10 °C se añadió cloruro de tionilo (940 ml), y a continuación la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se envejeció hasta que se midió una conversión > 99,8% mediante HPLC. A continuación se añadió agua (3,4 l). Se añadieron cristales de semilla (1% en peso), y la mezcla se envejeció durante 30 min más antes de añadir lentamente 5,1 l de agua adicional durante ~ 1 h. El sólido se filtró y se lavó primero con 20 l de una mezcla 1:1 de DMF:agua y a continuación con 3 x 20 l de agua. El producto sólido 4 se secó a 20 °C hasta que quedó una cantidad de agua < 0,1% en peso.

Etapas 3: Alquilación del producto del Ejemplo 17 con el compuesto 4 para obtener el producto del Ejemplo 73:

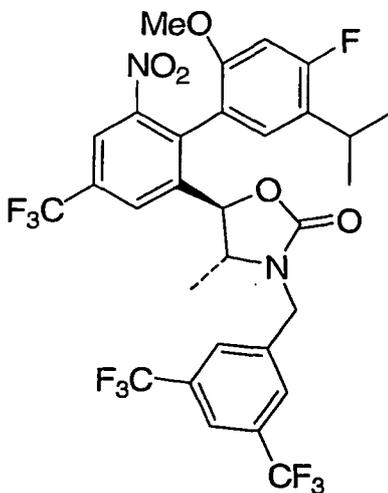
El producto intermedio quiral (4S,5R)-5-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona que se preparó en el Ejemplo 17 se disuelve en DMF (2,8 kg en 32,7 l) y se enfría a -15 °C. A continuación se añadió NaHMDS 2,0 M (3,92 l, 1,05 eq.) durante 1,5 h, seguido de la adición del cloruro de biarilo 4 (2,8 kg) en DMF. La mezcla se calentó a +12 °C y se envejeció hasta que tuvo lugar una conversión completa. A continuación se añadió HCl 5 N (3,4 l), seguido de 16 l de 10% de IPAC/ Heptano y 34 l de agua, manteniendo la temperatura entre 10 °C y 20 °C de principio a fin. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con 14 l de una mezcla 1:1 de DMF:agua seguido de dos lavados con 14 l de agua. La fase orgánica se ensayó para evaluar el rendimiento y a continuación se filtró a través de 2,4 kg de gel de sílice para retirar el exceso de oxazolidinona hasta < 0,5%. La sílice se lavó con 5% de IPAC/Heptano. Las soluciones orgánicas combinadas se destilaron para retirar IPAC hasta < 1%. A continuación se transfirió la solución de heptano caliente lentamente a una solución de heptano a 20 °C conteniendo un 10% en peso de semilla s. A continuación se enfrió la suspensión a -20 °C y se filtró. La torta del filtro se lavó con heptano enfrió y se secó a continuación, proporcionando el compuesto que se preparó en un principio en el Ejemplo 73.

Producto Intermedio 29

(4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[2-yodo-3-nitro-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 5 Se añadió (4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en porciones a 2 ml de ácido nítrico fumante a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a t.a., y a continuación se calentó a 75 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se añadió gota a gota a una mezcla agitada rápidamente de 10 ml de agua y 10 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10 ml de cada uno de NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía ultrarrápida en una columna 25S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 5% de EtOAc en hexanos seguido de un gradiente lineal de 5 → 100% de EtOAc en hexanos durante 10 VC, para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 643 (M+1).

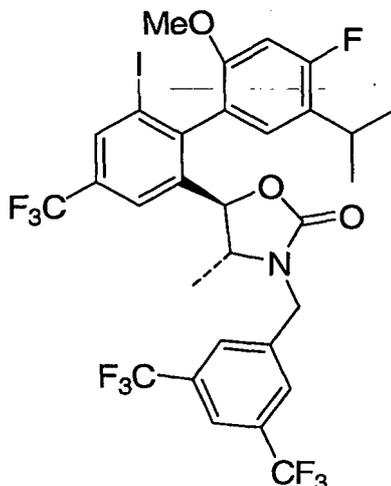
Ejemplo 373



- 15 (4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-6-nitro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 81, 48 mg de (4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[2-yodo-3-nitro-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona y 48 mg de ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (Ejemplo 78) proporcionaron dos atropisómeros, que se separaron por cromatografía ultrarrápida en una columna 25S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 5% de EtOAc en hexanos seguido de un gradiente lineal de 5 → 100% de EtOAc en hexanos durante 10 VC, proporcionando el atropisómero A [espectro de masas (ESI) 683,4 (M+1)] y el atropisómero B [espectro de masas (ESI) 683,3 (M+1)].

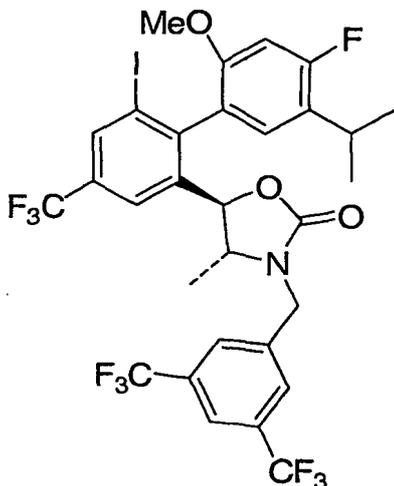
Ejemplo 374



(4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-6-yodo-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (atropisómero A)

- 5 A una solución de 17 mg de (4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-6-nitro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona, atropisómero A (Ejemplo 373), en 1 ml de EtOAc se añadieron 5 mg de PtO₂ (catalizador de Adam). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con H₂, y a continuación se agitó en un globo de H₂ durante 2 h, momento en el que el análisis por LC/MS mostró una mayoría del producto nitroso. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, se lavó abundantemente con EtOAc, y el filtrado se concentró y se sometió de nuevo a las condiciones de reacción durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, se lavó abundantemente con EtOAc, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en 0,5 ml de CH₂l₂ y se añadieron 6 µl de nitrito de *t*-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 80 °C. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre una placa 1000 µM, eluyendo con 20% de EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 764,3 (M+1).

15 Ejemplo 375

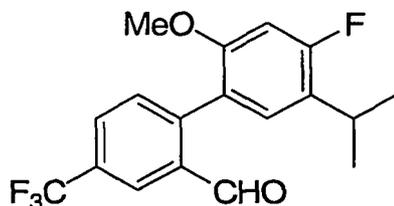


(4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[2-yodo-3-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (atropisómero B)

- 20 A una solución de 70 mg de (4R,5R)-3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[2-yodo-3-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (Producto intermedio 30) en 1 ml de EtOH se añadieron 124 mg de SnCl₂. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a t.a.; a continuación se añadieron otros 60 mg de SnCl₂ y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre 10 ml de CH₂Cl₂ y 10 ml de NaOH 1 N. La fase acuosa se extrajo con 2 x 10 ml de CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 81, el residuo de la reducción y 70 mg de ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (Ejemplo 78) proporcionaron el correspondiente compuesto de bifenilo en forma de una mezcla de atropisómeros. Esta mezcla se disolvió en 0,5 ml de CH₂l₂ y se

añadieron 14 μ l de nitrito de *t*-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 80 $^{\circ}$ C y a continuación se enfrió y se añadió directamente a dos placas de cromatografía en capa fina 1000 μ M, eluyendo con 20% de EtOAc en hexanos para proporcionar cantidades aproximadamente iguales de los atropisómeros A y B del compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 764,2 (M+1).

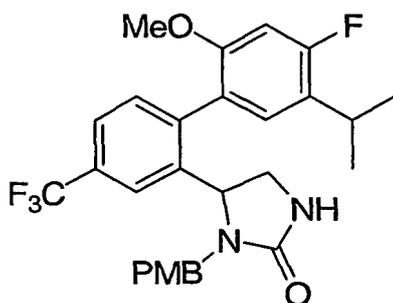
5 Producto Intermedio 31



4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 81, 200 mg de 2-yodo-5-(trifluorometil)benzaldehído (Ejemplo 80, Etapa A) y 170 mg de ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (Ejemplo 78) proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 341,3 (M+1).

Producto Intermedio 32



5-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

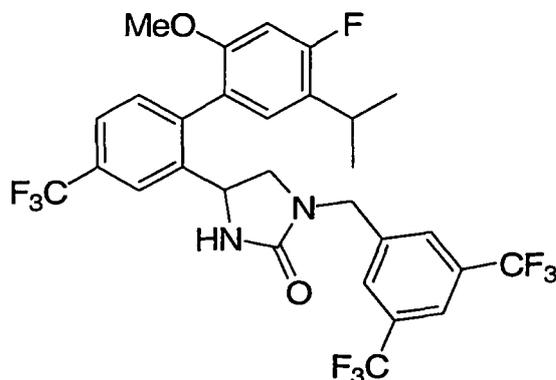
Etapa A: [4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il] [(4-metoxibencil)amino]acetonitrilo

15 A una solución de 203 mg de 4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído (Producto Intermedio 31) en 2 ml de CH_2Cl_2 se añadieron 100 μ l de TMSCN, y a continuación 1 mg de ZnI_2 . La mezcla se agitó durante 30 min a t.a. Se añadió *p*-metoxibencilamina (157 μ l) en 2 ml de MeOH y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 25M Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 2% de EtOAc en hexanos seguido de un gradiente lineal de 2 \rightarrow 20 100% de EtOAc en hexanos durante 10 VC para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 487,2 (M+1).

Etapa B: 5-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

25 A una solución a 0 $^{\circ}$ C de 100 mg de [4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il] [(4-metoxibencil)amino]acetonitrilo en 4 ml de THF se añadieron 620 μ l de una solución 1 M de LiAlH_4 en Et_2O . El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 45 min a t.a. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 $^{\circ}$ C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de 24 μ l de agua, 24 μ l de una solución acuosa 15% de NaOH, y 60 μ l de agua. Los sólidos se filtraron, se lavaron abundantemente con Et_2O , y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en 2 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió a 0 $^{\circ}$ C. Se añadió trietilamina (55 μ l) y a continuación trifosgeno (32 mg). La mezcla se agitó durante 45 min a 0 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se repartió entre 10 ml de EtOAc y 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 10 ml de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron (30 Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna 25S Biotage Horizon, eluyendo con 1 VC de 15% de EtOAc en hexanos seguido de un gradiente lineal de 15 \rightarrow 100% de EtOAc en hexanos durante 10 CV para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 517,3 (M+1).

Ejemplo 376



1-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-4-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]imidazolidin-2-ona

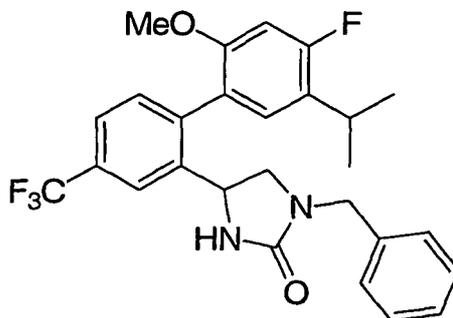
5 Etapa A: 1-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-4-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-3-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

A una solución a 0 °C de 19 mg de 5-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (Producto Intermedio 32) en 1 ml de DMF se añadieron 3 mg de NaH (dispersión al 60% en aceite). La solución se agitó durante 10 min a 0 °C y a continuación se añadieron 8 µl de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo y la mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una gota de agua y a continuación se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa [columna Waters XTerra C8 19 x 50 mm, eluyendo a 20 ml/min con 90% de agua (0,1% de TFA) a 100% de acetonitrilo (0,1% de TFA) durante 5,15 min, manteniendo durante 1,45 min, y a continuación de nuevo 90% de agua durante 0,5 min] para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 743,2 (M+1).

Etapa B: 1-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-4-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]imidazolidin-2-ona

15 Una solución de 15 mg de 1-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-4-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-3-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona en 0,5 ml de TFA se agitó durante una noche a t.a. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se purificó mediante HPLC de fase inversa [columna Waters XTerra C8 19 x 25 mm, eluyendo a 20 ml/min con 90% de agua (0,1% de TFA) hasta 100% de acetonitrilo (0,1% de TFA) durante 5,15 min, manteniendo durante 1,45 min, y a continuación de nuevo 90% de agua durante 0,5 min] para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 623,4 (M+1).

Ejemplo 377



1-bencil-4-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]imidazolidin-2-ona

Etapa A: 1-bencil-4-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-3-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

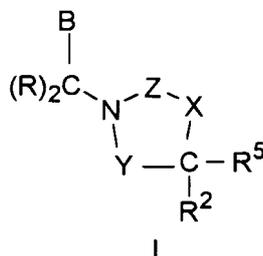
25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 379, Etapa A, 31 mg de 5-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (Producto Intermedio 32) y 9 µl de bromuro de bencilo proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 607,5 (M+1).

Etapa B: 1-bencil-4-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]imidazolidin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 379, Etapa B, 5 mg de 1-bencil-4-[4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-3-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona proporcionaron el compuesto del título. Espectro de masas (ESI) 487,4 (M+1).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

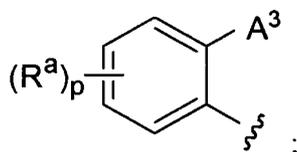


Y es $-(CRR^1)-$;

5 X se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-NH-$, y $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)$;

Z es $-C(=O)-$;

Cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_2 ; B se selecciona entre el grupo que consiste en A^1 y A^2 , en el que A^1 tiene la estructura:



10 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, $-\text{alquilo } C_1-C_3$, y $-(C(R)_2)_nA^2$, en el que $-\text{alquilo } C_1-C_3$ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, $-\text{alquilo } C_1-C_3$, A^1 , y $-(C(R)_2)_nA^2$, en el que $-\text{alquilo } C_1-C_3$ está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos;

15 En la que uno de B y R^2 es A^1 ; y uno de B, R^1 , y R^2 es A^2 o $-(C(R)_2)_nA^2$; de modo que el compuesto de Fórmula I comprende un grupo A^1 y un grupo A^2 ;

A^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(a) fenilo;

20 (b) un anillo heterocíclico aromático de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S, O, y $-N(O)-$, en el que el punto de unión de A^3 al anillo fenilo al que A^3 está unido es un átomo de carbono; y

(c) un anillo benzoheterocíclico que comprende un anillo fenilo condensado con un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y $-S(O)_x$, en el que el punto de unión de A^3 al anillo fenilo al que A^3 está unido es un átomo de carbono;

A^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

25 (a) fenilo;

(b) un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S, O, y $-N(O)-$, y que también comprende opcionalmente 1-3 dobles enlaces;

30 (c) un anillo benzoheterocíclico que comprende un anillo fenilo condensado con un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y S; y

(d) un anillo $-\text{cicloalquilo } C_5-C_6$;

en la que A^3 y A^2 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre R_a ;

35 Cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{alquilo } C_1-C_4$, $-\text{alqueno } C_2-C_4$, ciclopropilo, $-\text{Oalquilo } C_1-C_2$, $-C(=O)\text{alquilo } C_1-C_2$, $-C(=O)H$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_1-C_4$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(=O)\text{Oalquilo } C_1-C_4$, $-\text{S(O)}_x\text{alquilo } C_1-C_2$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, y un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S, y O, en el que el punto de unión de dicho anillo heterocíclico al anillo al que R^a está unido es un átomo de carbono, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno;

40 en la que para los compuestos en los que R_a se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{alquilo } C_1-C_4$, $-\text{alqueno } C_2-C_4$, $-\text{Oalquilo } C_1-C_2$, $-C(=O)\text{alquilo } C_1-C_2$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_1-C_4$, $-\text{NR}^3\text{C}(=O)\text{Oalquilo } C_1-C_4$, y $-\text{S(O)}_x\text{alquilo } C_1-C_2$, el grupo alquilo de R^a está opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos y también está opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente seleccionado entre (a) $-\text{OH}$, (b) $-\text{NR}^3\text{R}^4$, (c) $-\text{OCH}_3$ opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor y también opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, y (d) fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, y $-\text{OCF}_3$;

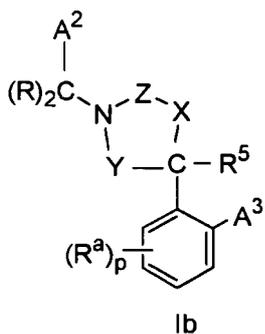
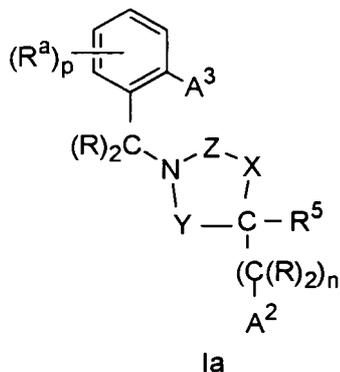
n es 0 ó 1;

p es un número entero de 0-2;

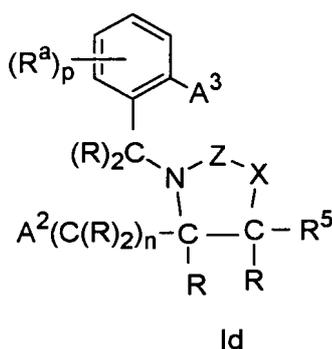
x es 0, 1 ó 2; y

R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C₁-C₃.

- 5 2. El compuesto de la Reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos que tienen Fórmula la, lb, e ld, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



y

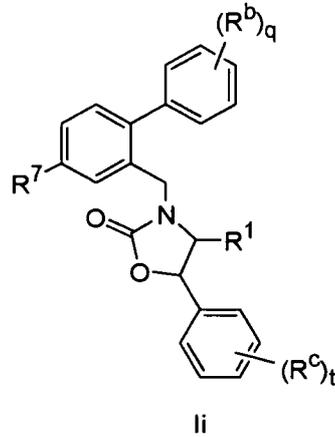


- 10 3. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A³ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzotienilo, S-óxido de benzotienilo, y S-dióxido de benzotienilo; y A² se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, benzodioxolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y tetrahidropirranilo.

- 15 4. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A² y A³ son ambos fenilo; y R^a se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de flúor y también está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre -OH y -OCH₃; -Oalquilo C₁-C₂, que está opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor; -alqueno C₂-C₄; -alquilo C₁-C₂ que está sustituido

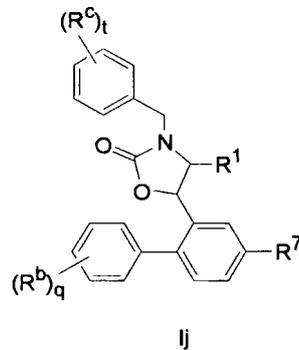
con un grupo $-NR^3R^4$; ciclopropilo; $-C(=O)H$; $-OH$; $-NR^3R^4$; $-S(O)_x$ alquilo C_1-C_2 ; halógeno; $-CN$; y $-NO_2$.

5. El compuesto de la Reivindicación 4 que tiene Fórmula Ii, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



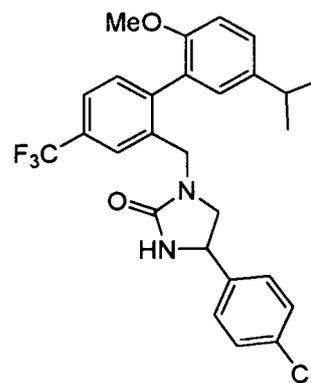
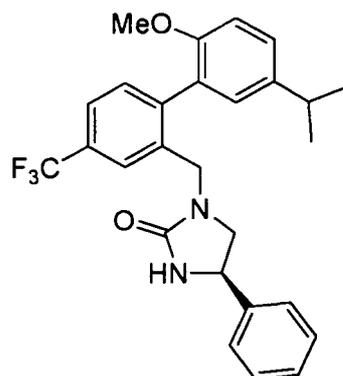
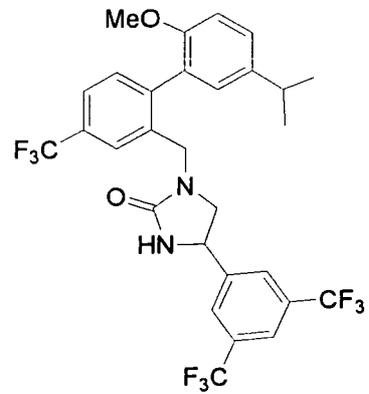
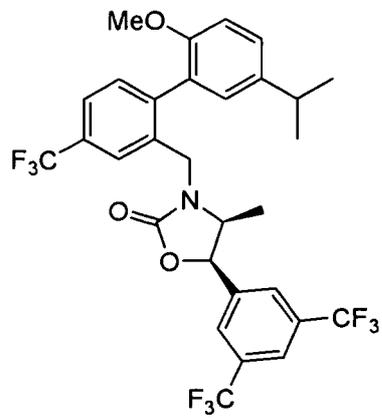
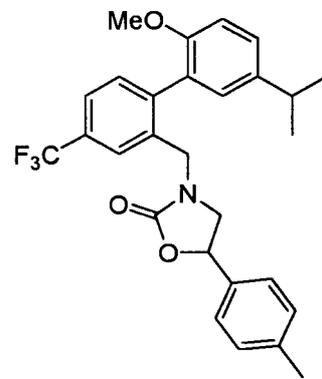
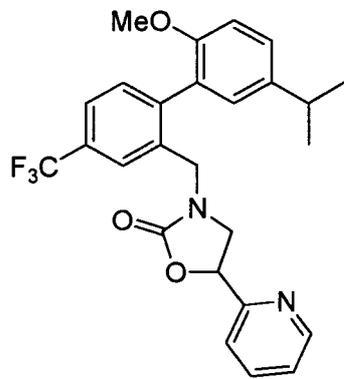
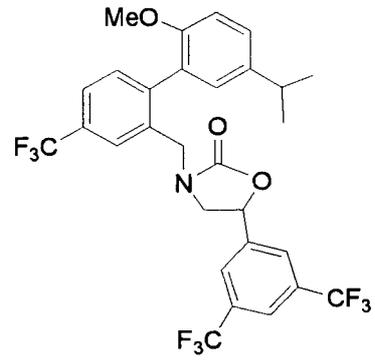
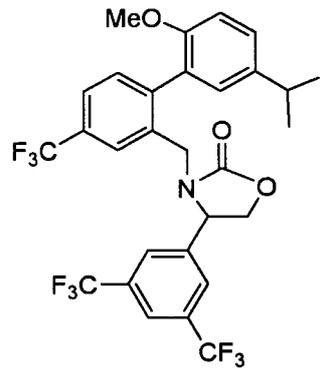
- 5 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y $-CF_3$;
 Cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-alquilo C_1-C_3$, $-OCH_3$, y F ;
 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y $-alquilo C_1-C_2$;
 R^c se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-CN$; q es 2 ó 3; y
 t es un número entero de 0-2,

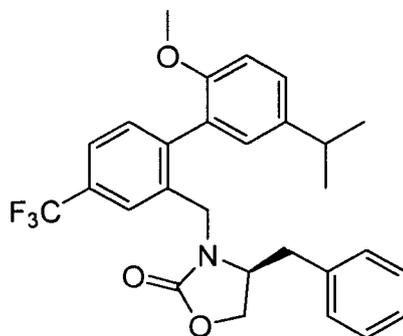
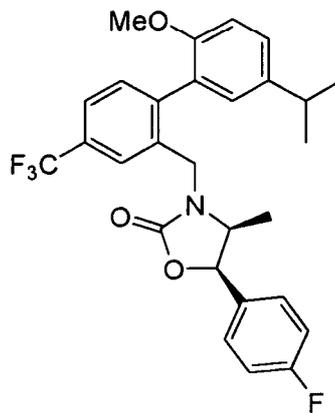
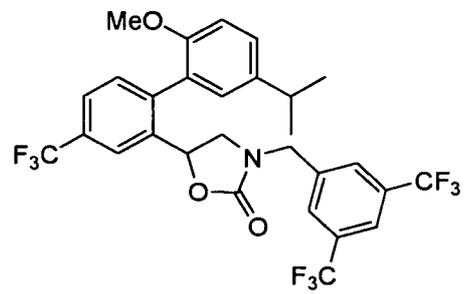
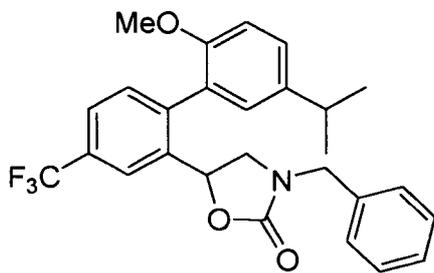
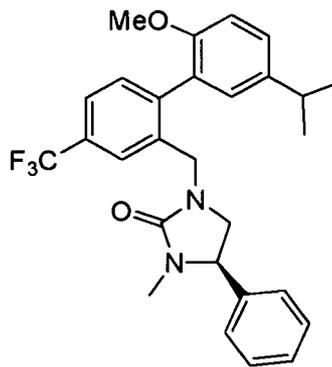
- 10 6. El compuesto de la Reivindicación 4 que tiene Fórmula Ij, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

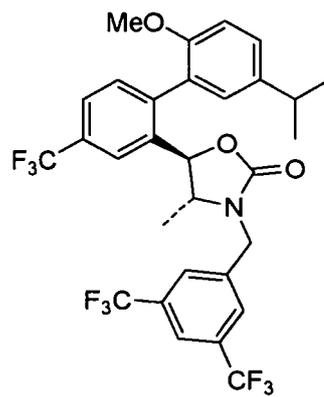
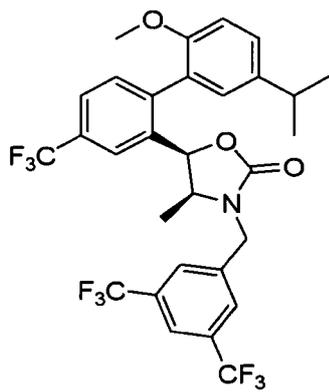
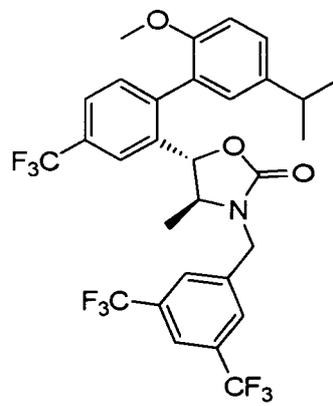
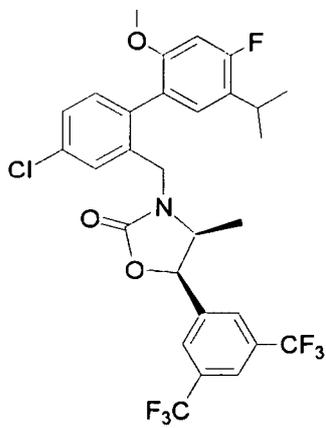
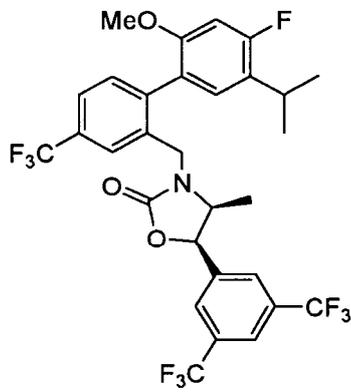
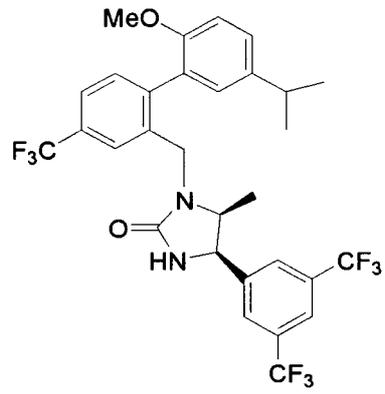
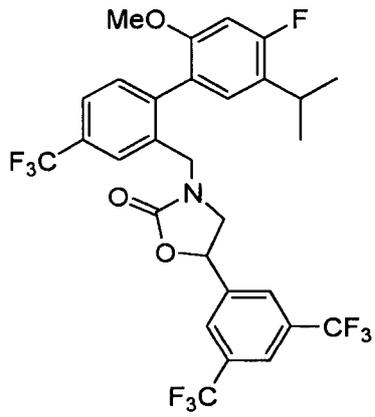


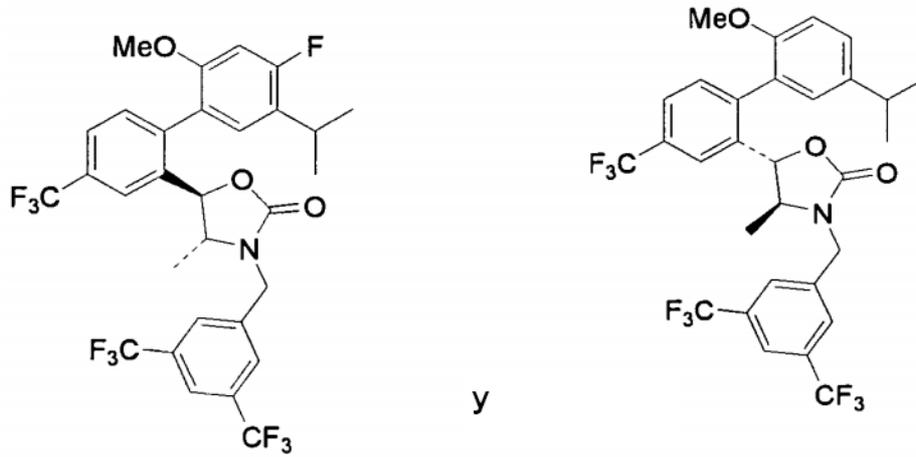
- 15 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y $-CF_3$;
 Cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-alquilo C_1-C_3$, $-OCH_3$, y F ;
 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y $-alquilo C_1-C_2$;
 R^c se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-CN$; q es 2 ó 3; y
 t es un número entero de 0-2.

7. El compuesto de la Reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



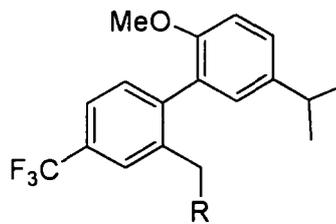






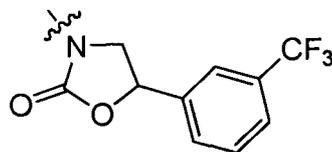
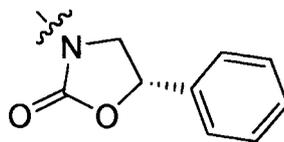
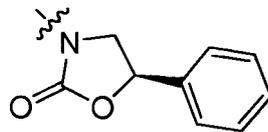
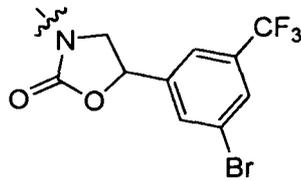
8. El compuesto de la Reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos con la fórmula (a) a (c), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

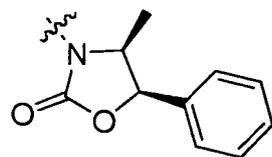
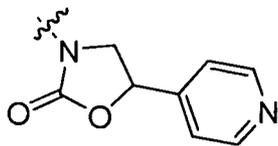
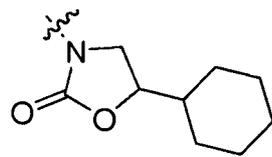
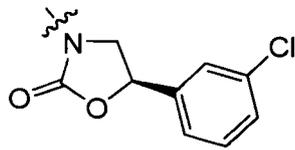
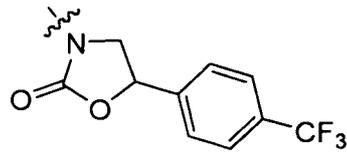
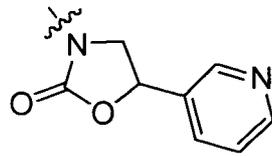
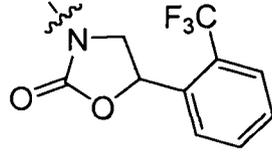
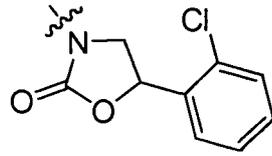
(a)

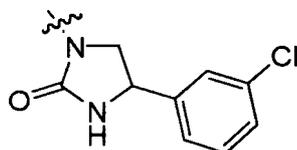
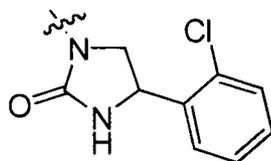
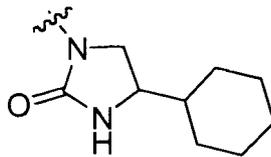
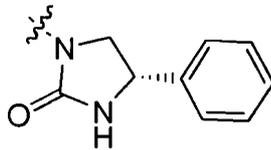
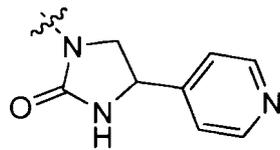
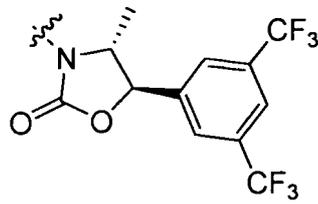
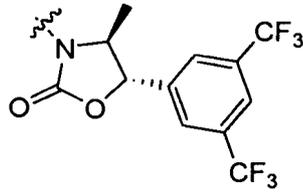
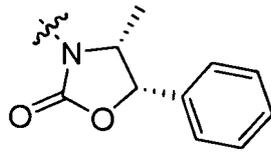


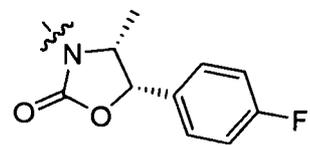
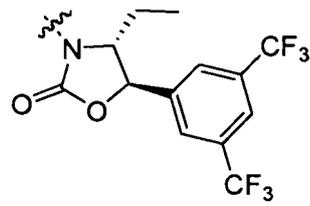
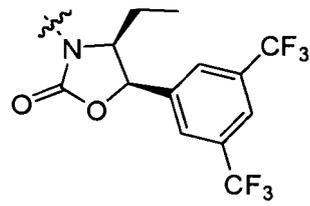
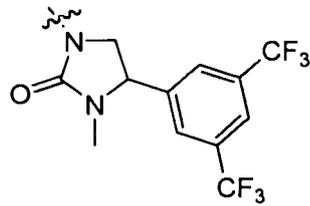
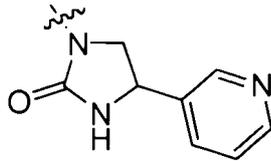
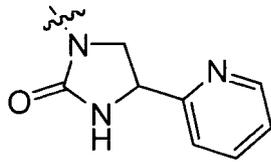
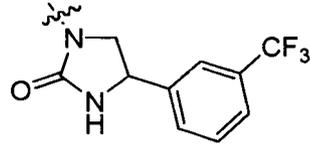
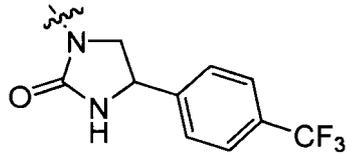
5

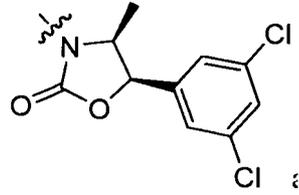
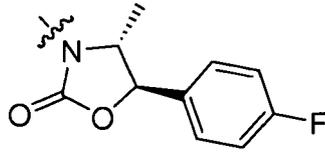
en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en



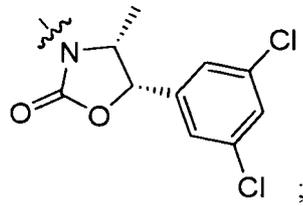




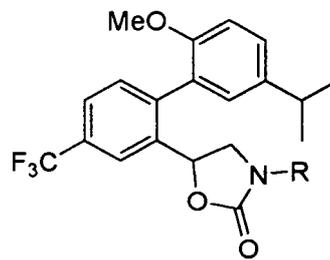




y

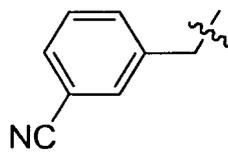
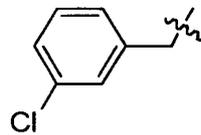
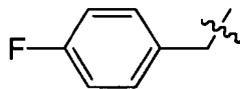


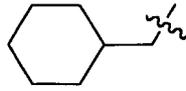
(b)



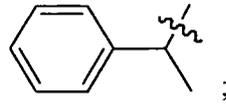
5

en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en

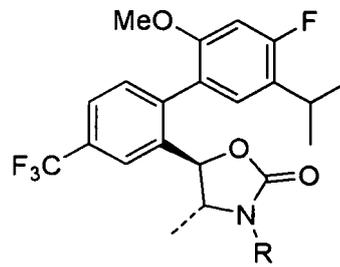




y

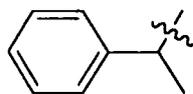
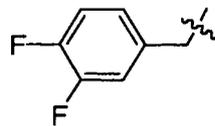
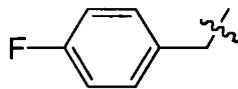
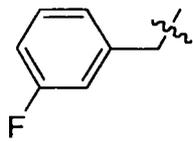
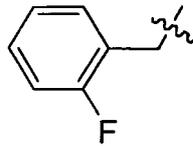


y (c)

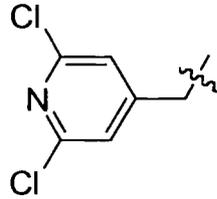
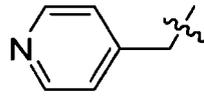


5

en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en

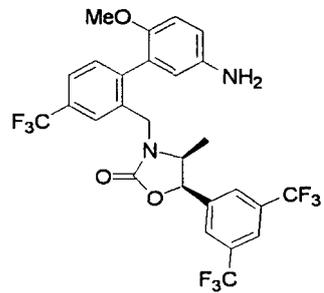
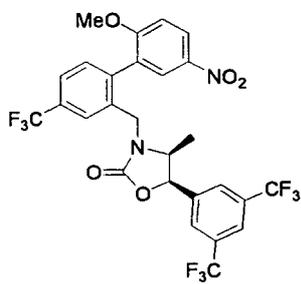
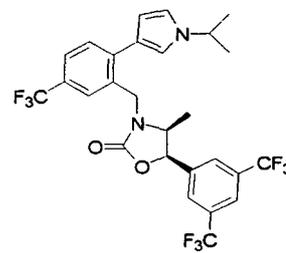
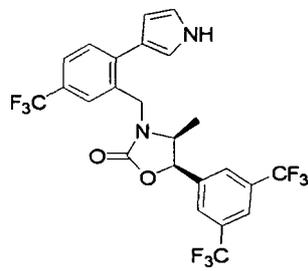
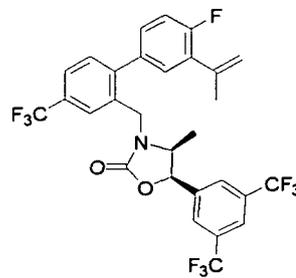
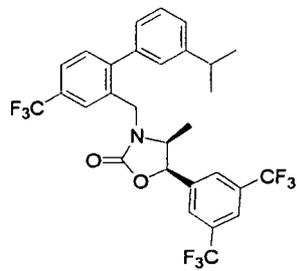


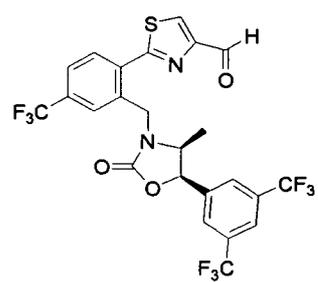
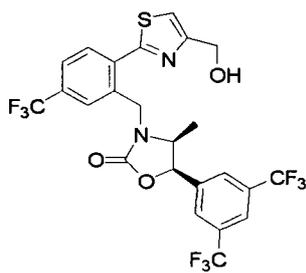
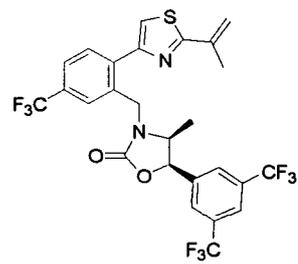
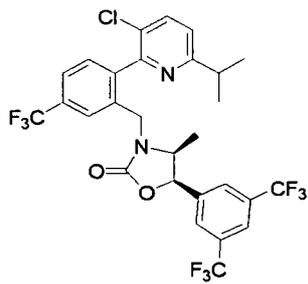
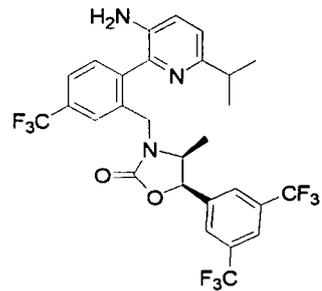
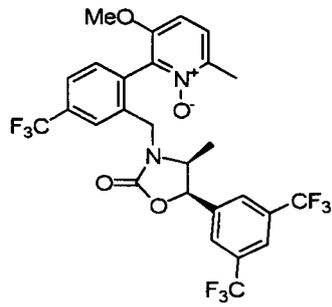
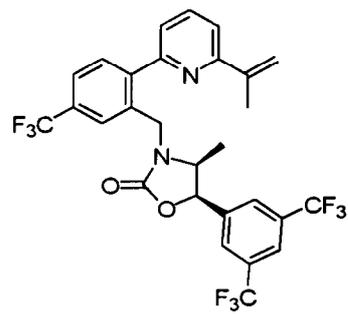
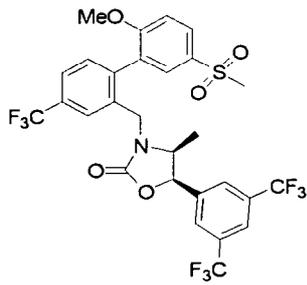
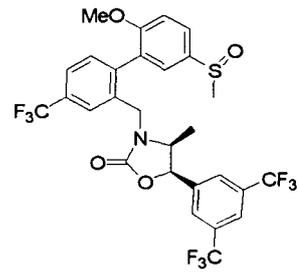
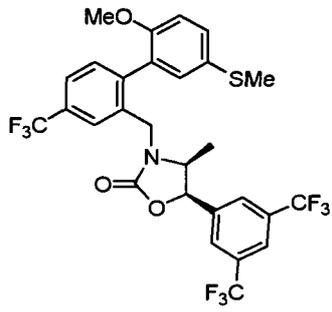
y

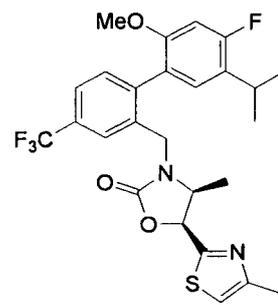
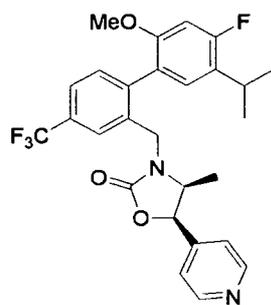
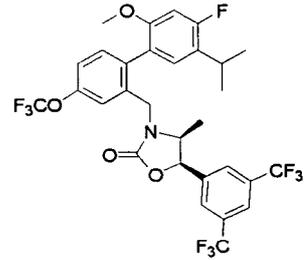
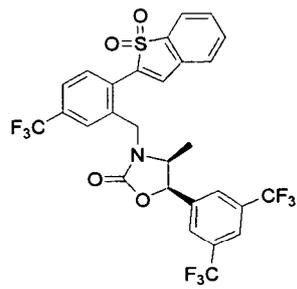
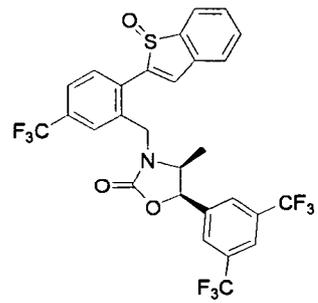
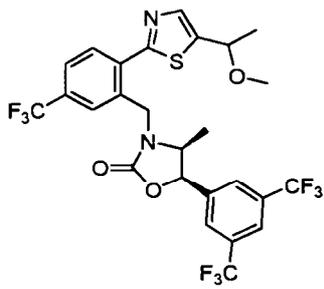
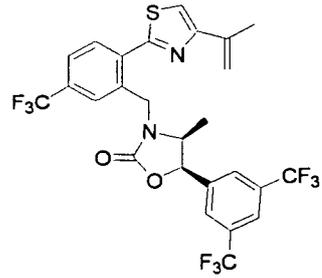
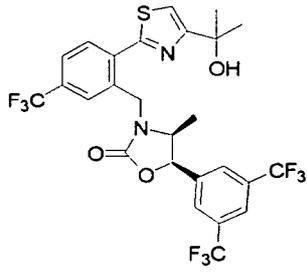
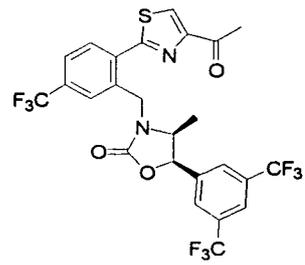
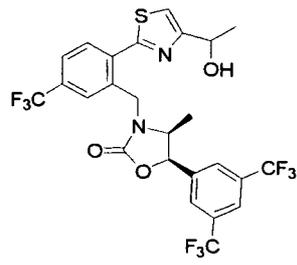


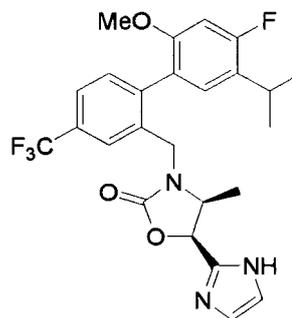
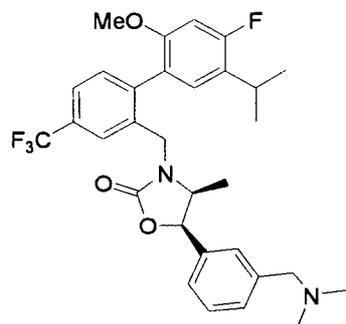
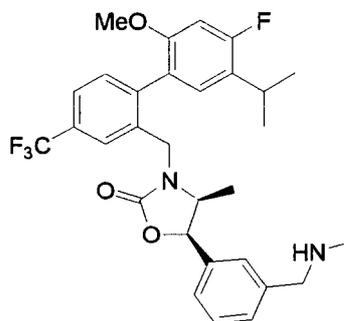
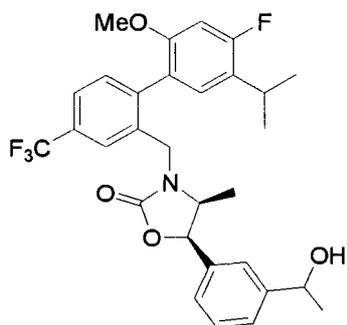
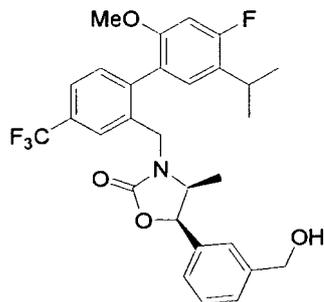
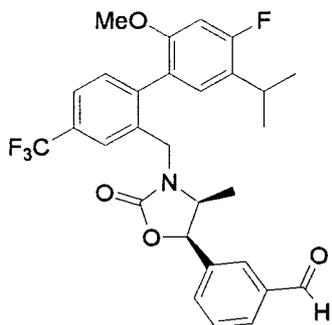
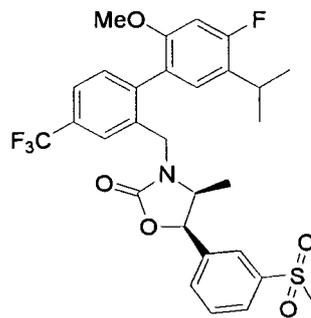
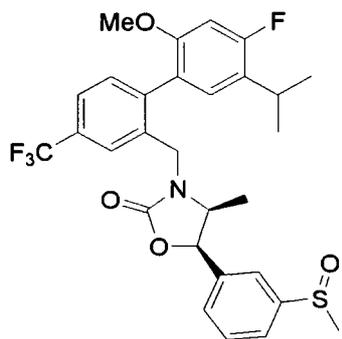
9. El compuesto de la Reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

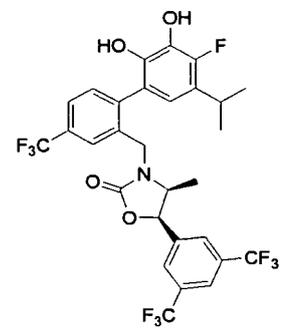
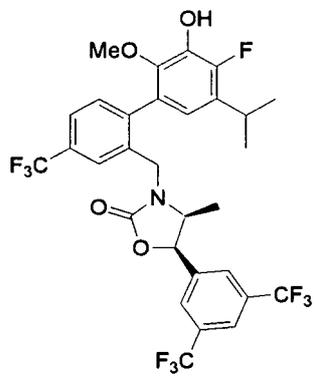
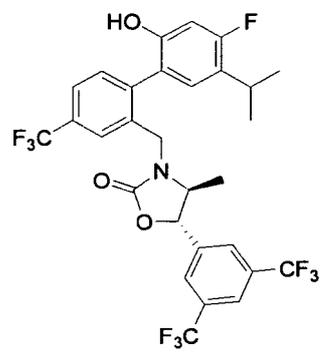
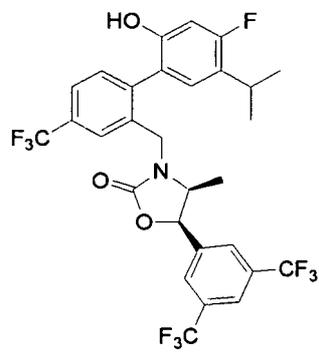
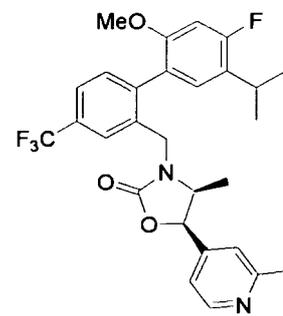
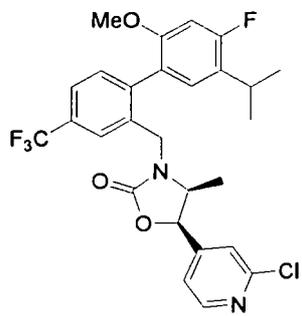
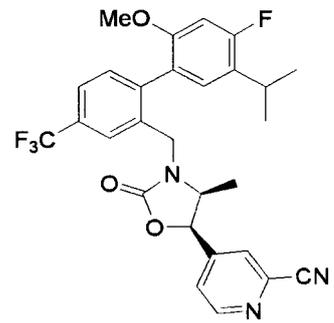
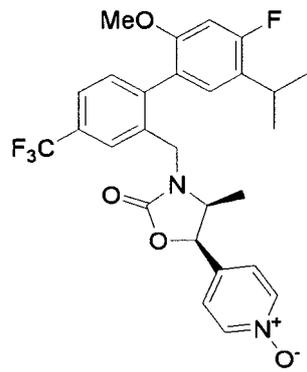
5

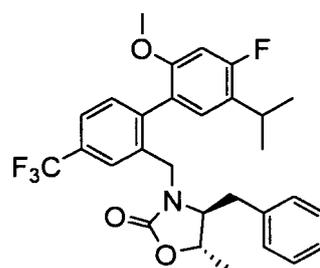
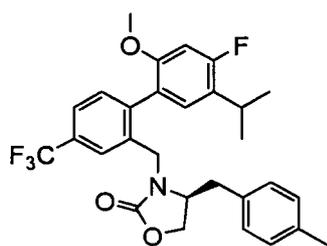
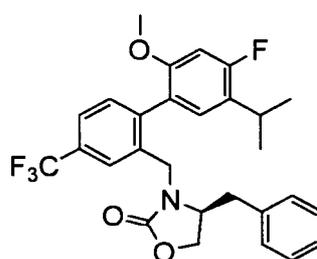
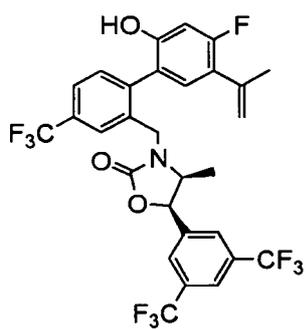
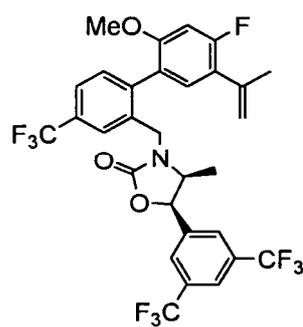
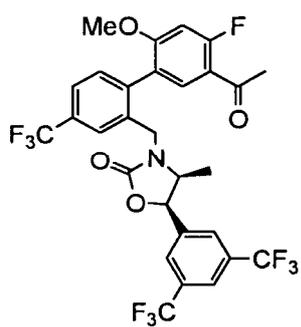
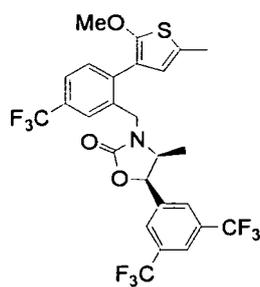
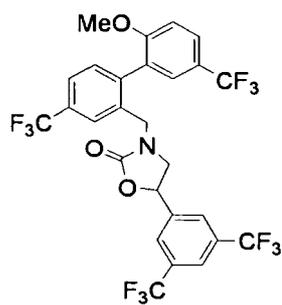
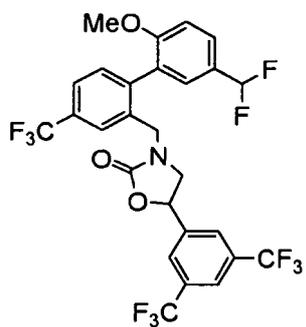


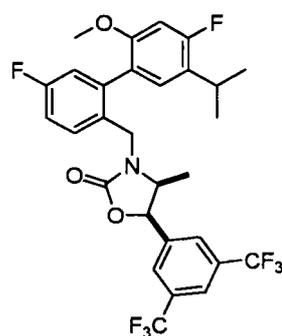
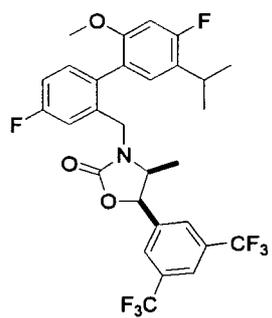
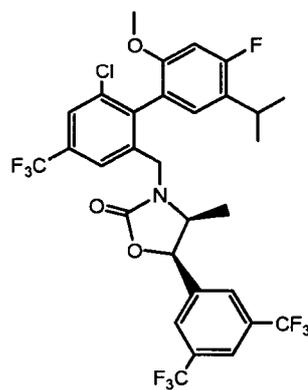
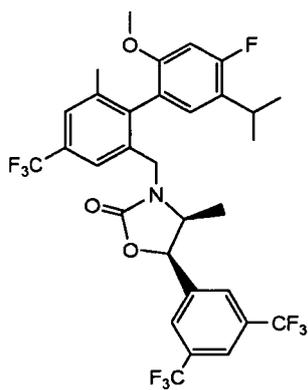
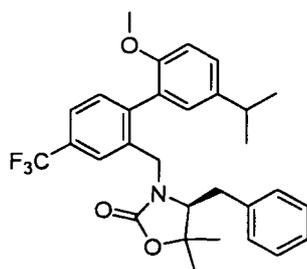
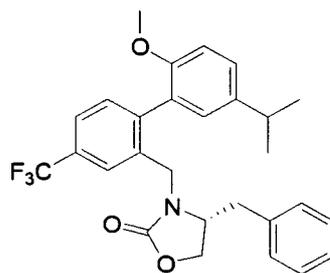
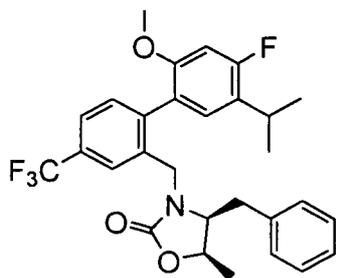


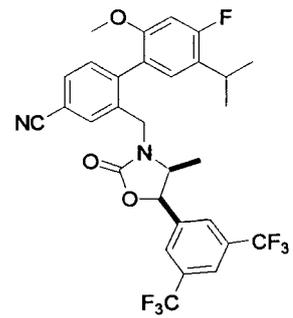
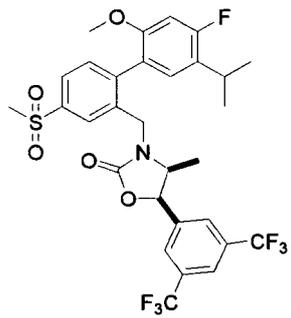
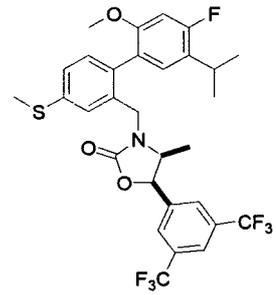
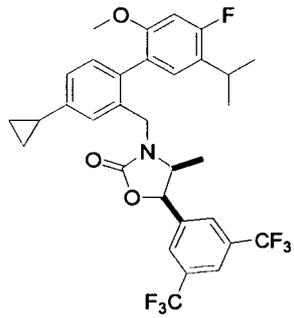
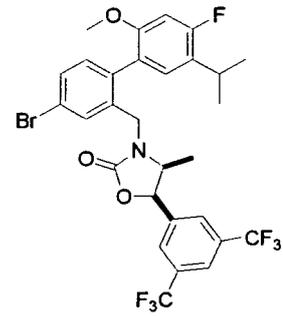
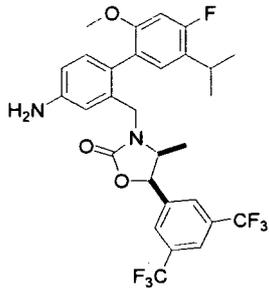
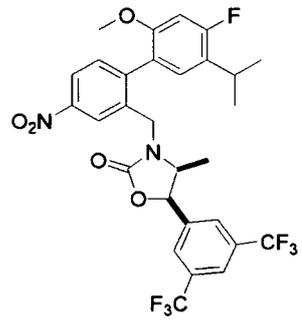
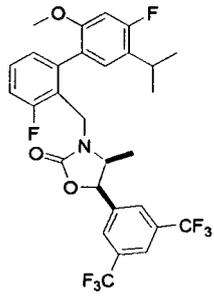


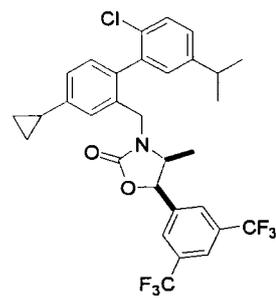
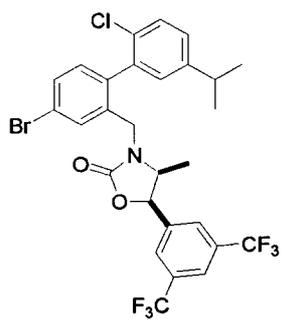
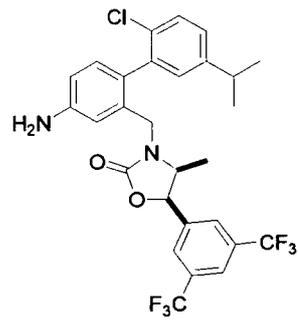
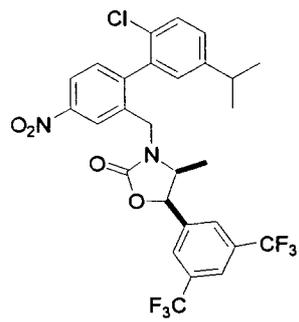
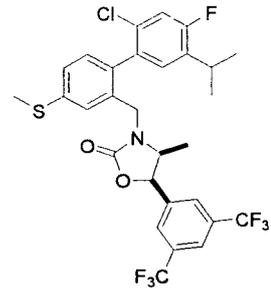
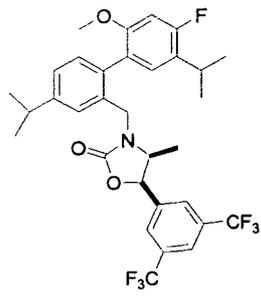
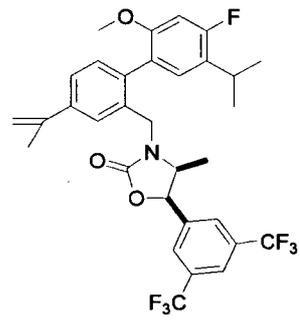
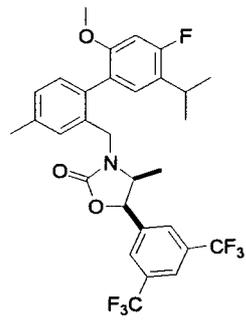


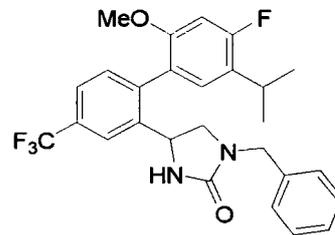
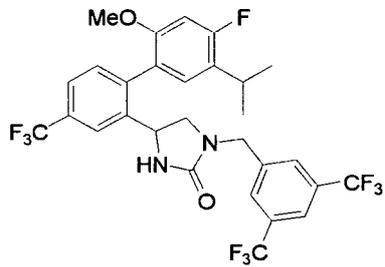
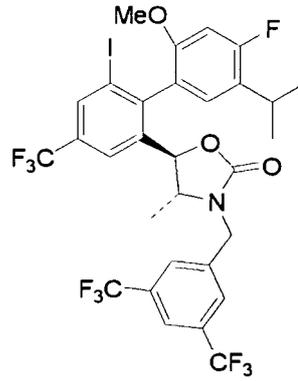
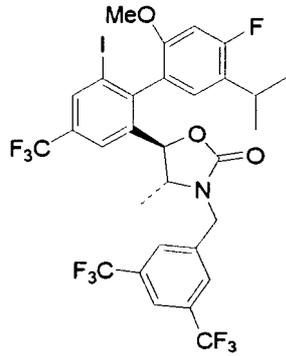
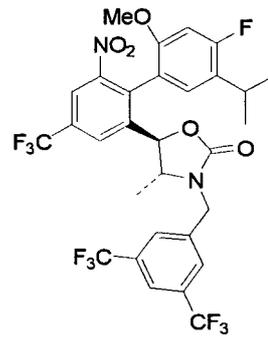
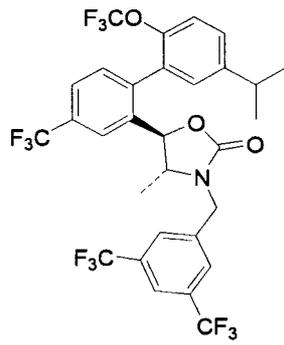




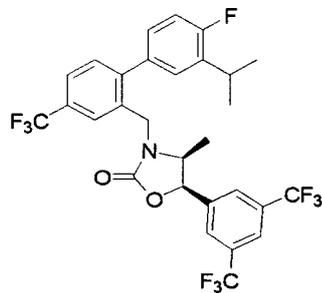






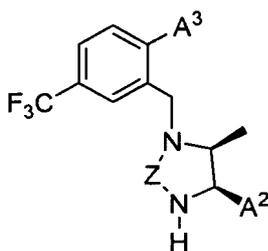


y



5 10. El compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos que tienen la fórmula (a) a (k), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

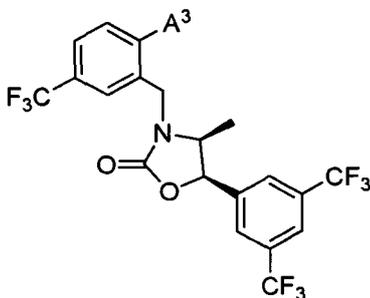
(a)



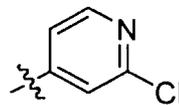
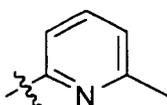
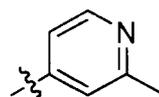
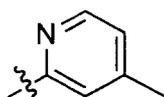
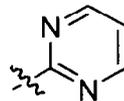
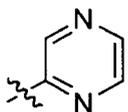
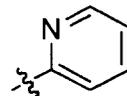
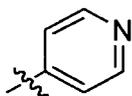
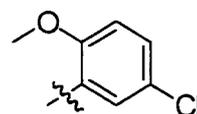
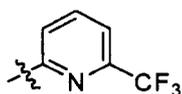
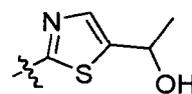
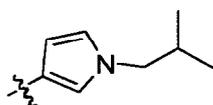
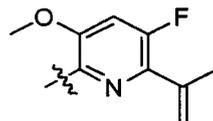
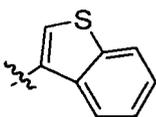
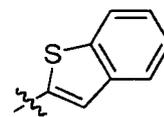
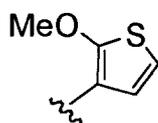
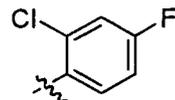
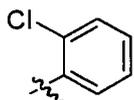
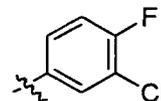
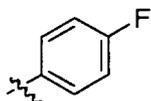
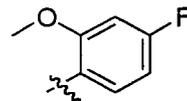
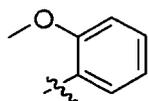
en la que A^3 , A^2 , y Z para los compuestos (1) a (5) se seleccionan entre el grupo que consiste en:

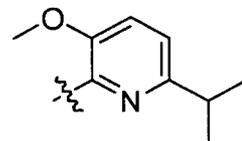
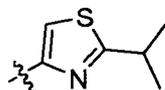
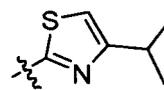
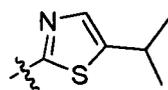
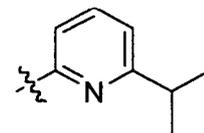
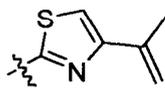
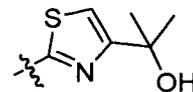
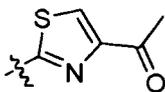
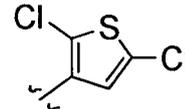
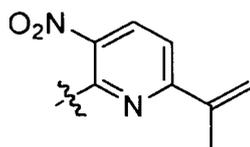
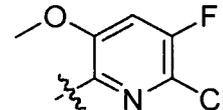
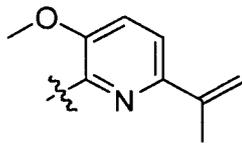
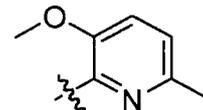
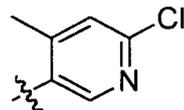
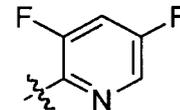
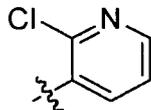
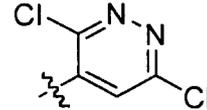
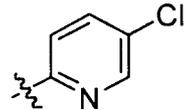
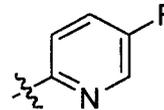
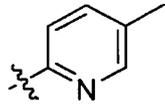
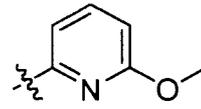
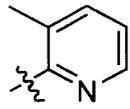
	A^3	A^2	Z
(1)			CO
(2)			CO
(3)			CO
(4)			CO y
(5)			CO;

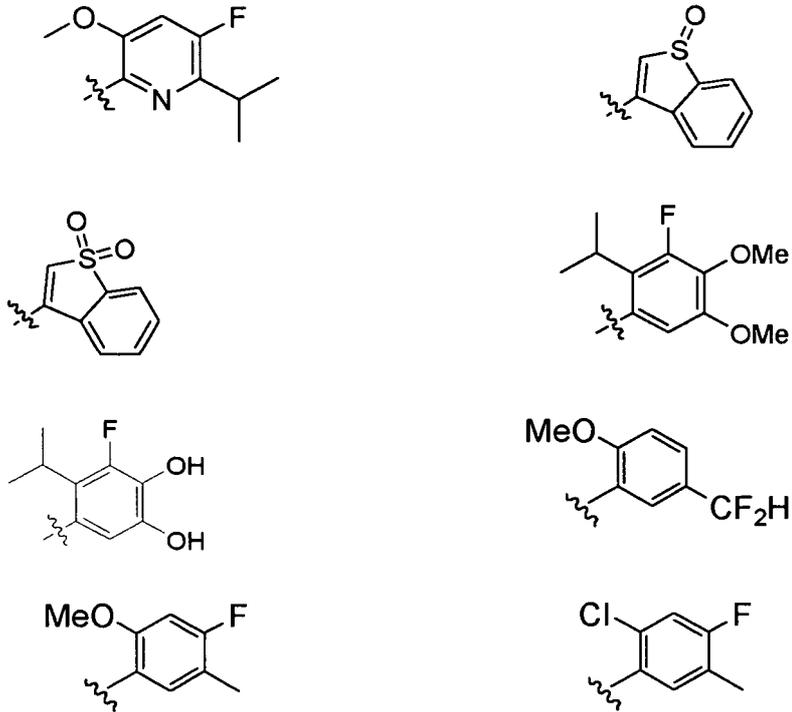
(b)



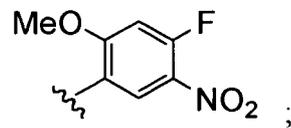
5 en la que A^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:



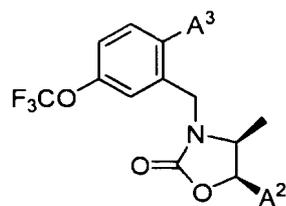




y



(c)



5

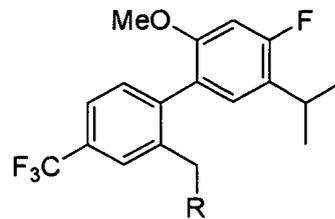
en la que A^3 y A^2 para los compuestos (1) a (6) se seleccionan entre el grupo que consiste en:

	A^3	A^2
(1)		
(2)		

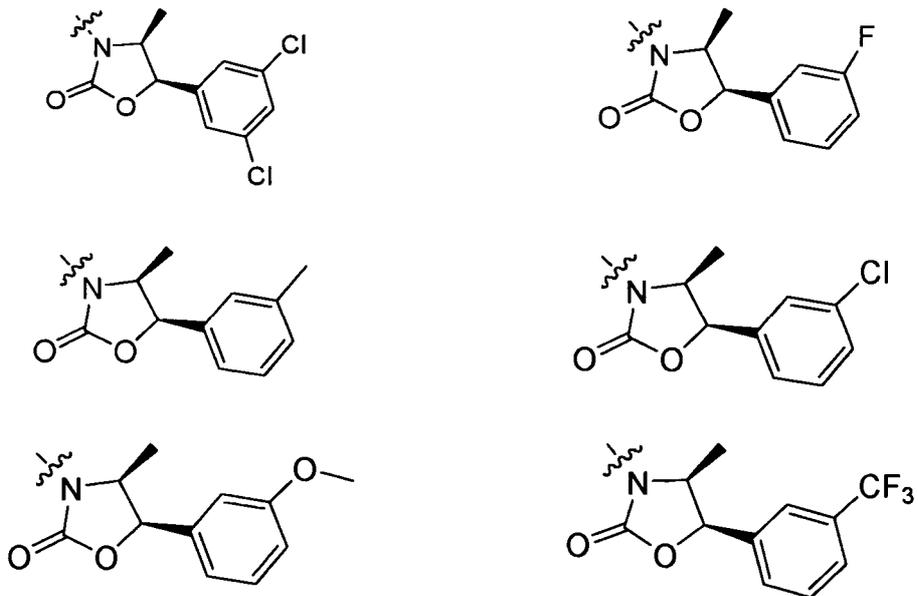
(continuación)

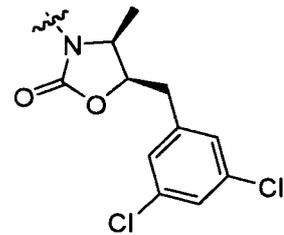
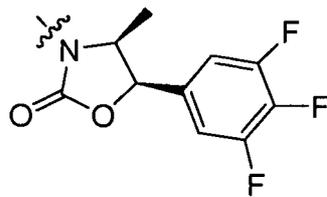
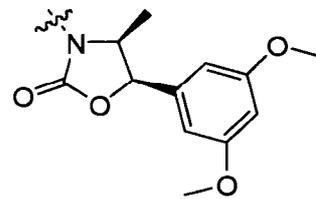
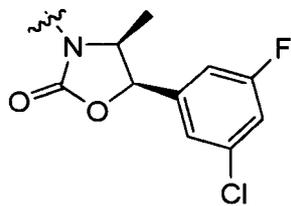
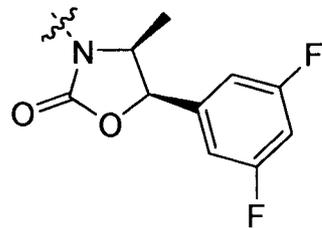
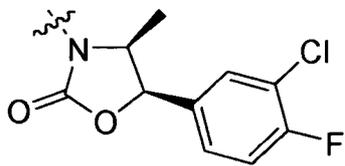
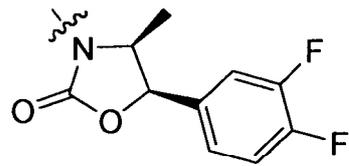
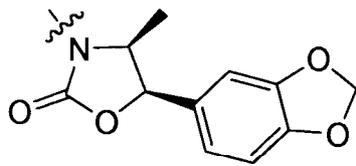
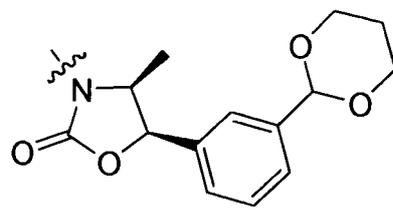
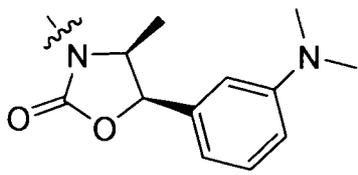
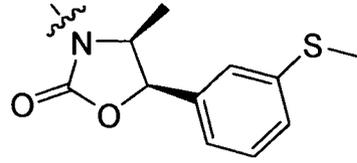
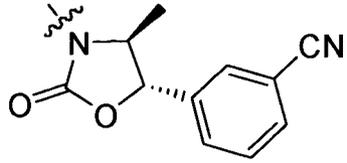
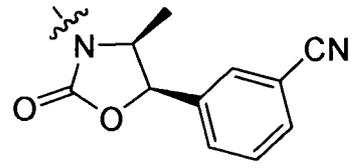
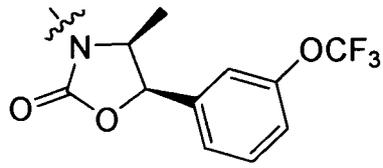
	A ³	A ²
(3)		
(4)		
(5)		
(6)		

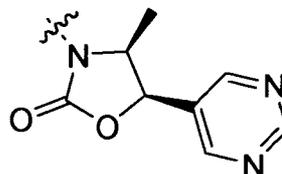
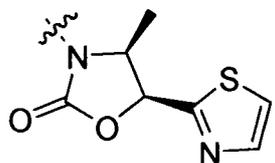
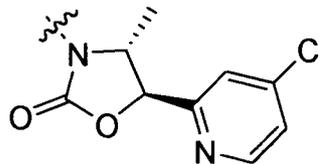
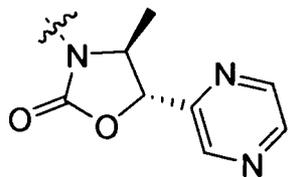
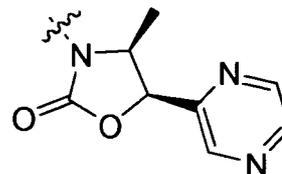
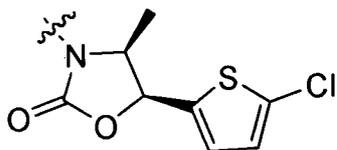
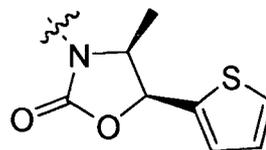
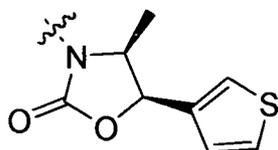
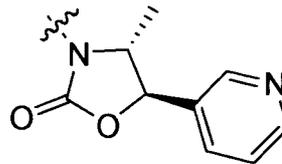
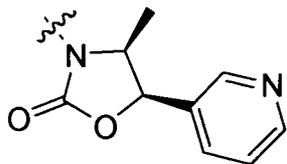
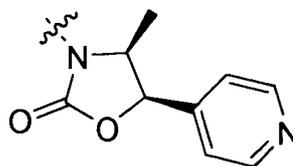
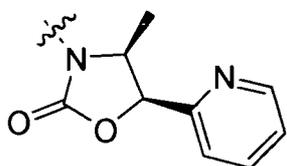
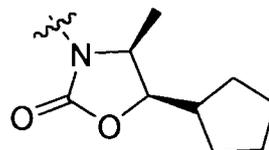
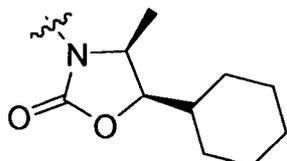
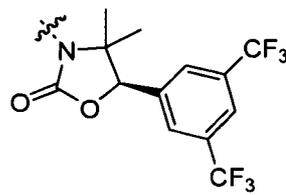
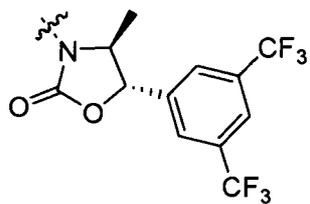
(d)

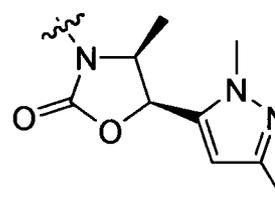
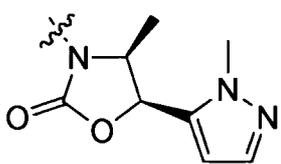
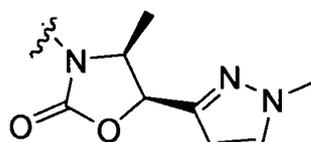
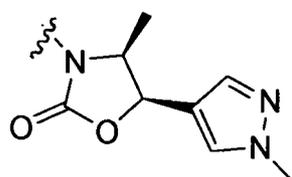
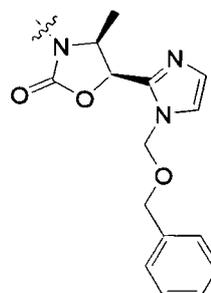
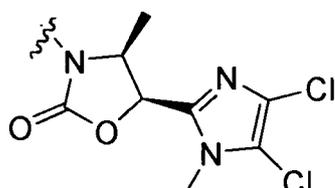
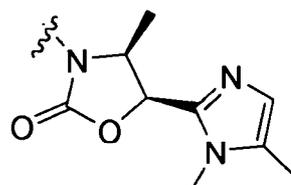
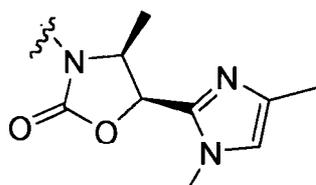
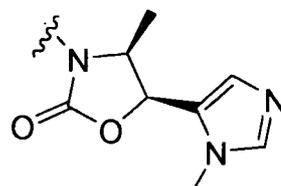
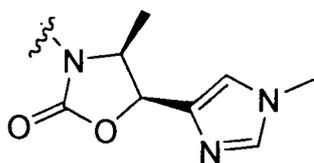
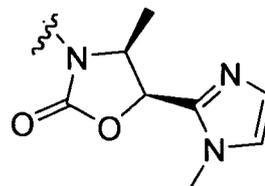
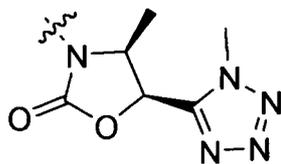
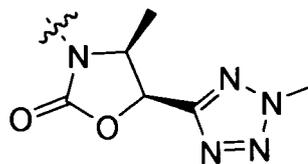
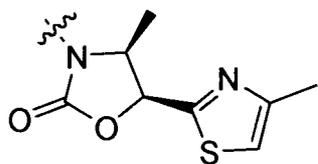


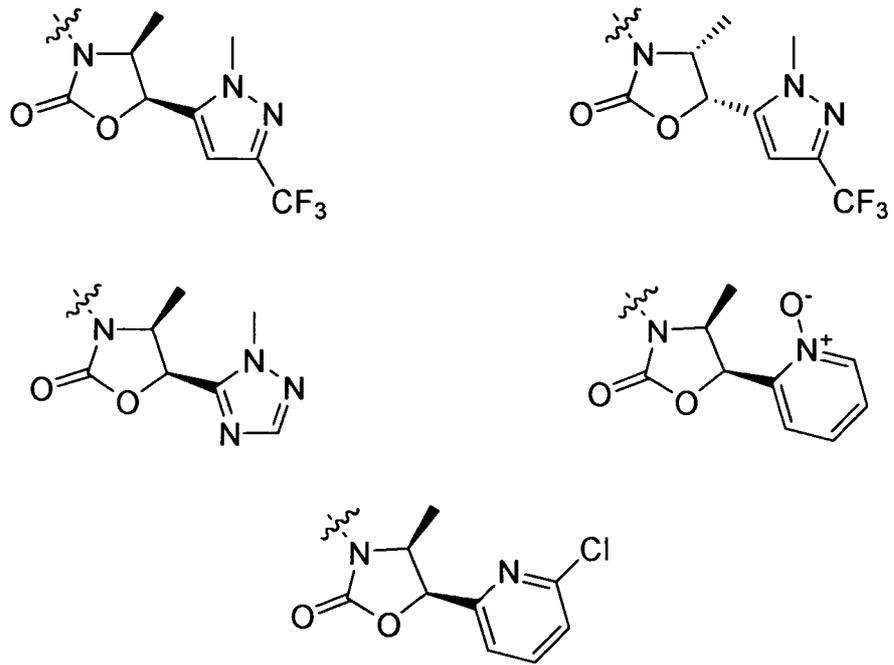
en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en



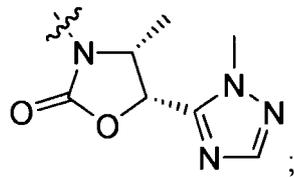




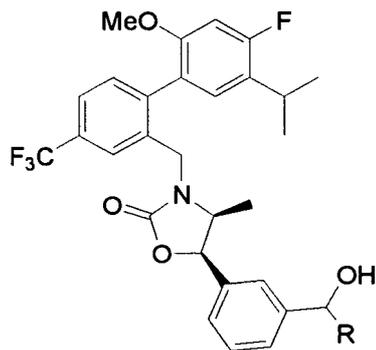




y



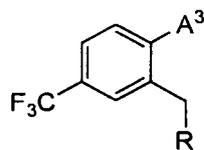
(e)



5

en la que R es Et o *n*-Pr;

(f)

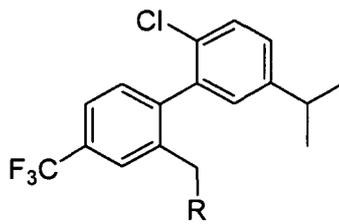


en la que R y A³ para los compuestos (1) a (4) se seleccionan entre el grupo que consiste en

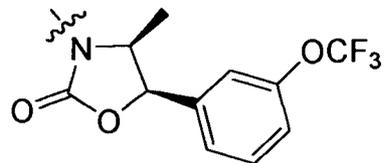
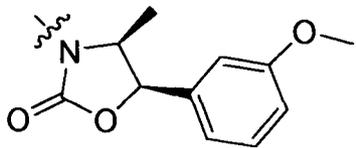
10

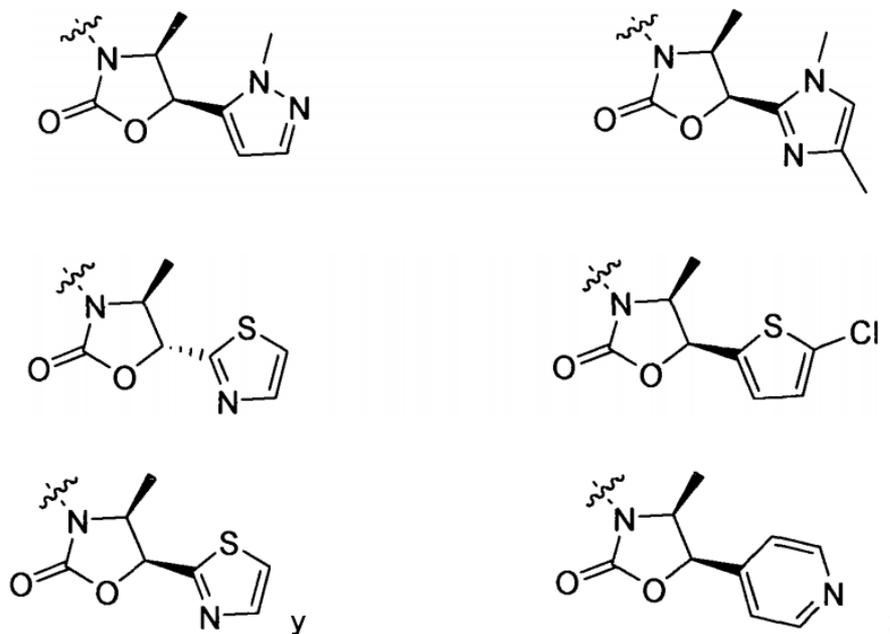
	R	A ³
(1)		
(2)		
(3)		
(4)		

(g)

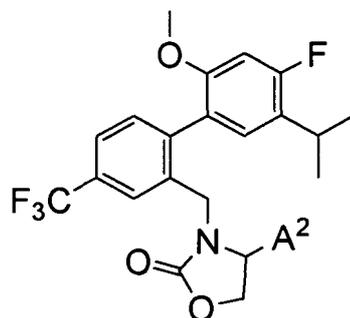


en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en:

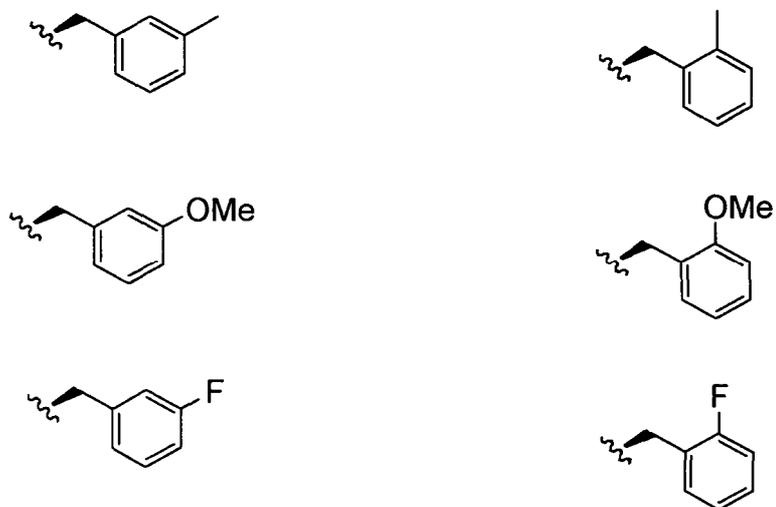


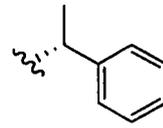
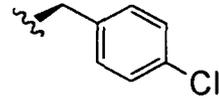
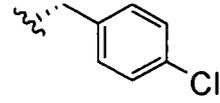
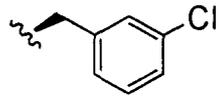


(h)

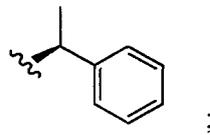


en la que A^2 se selecciona entre el grupo que consiste en

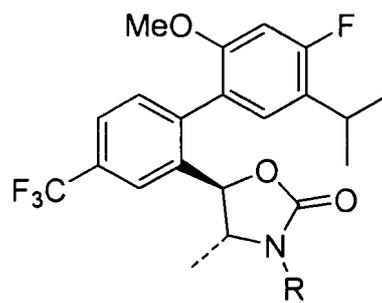




y

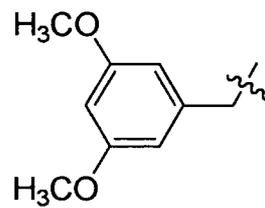
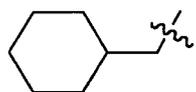
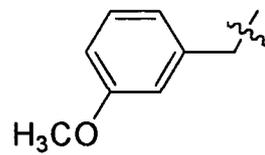
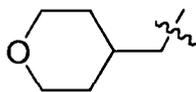
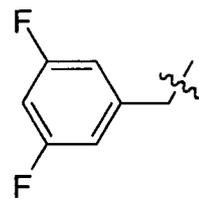
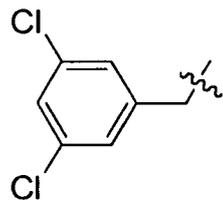


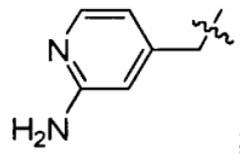
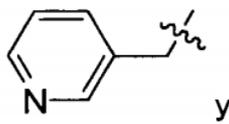
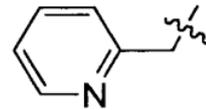
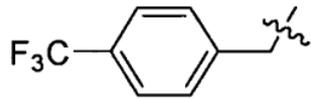
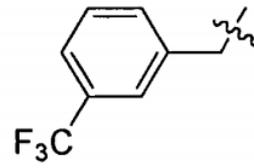
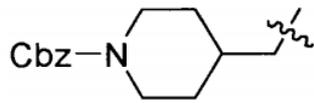
(i)



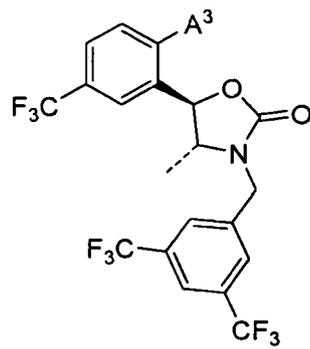
5

en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en

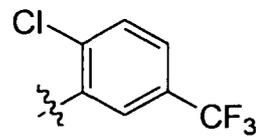
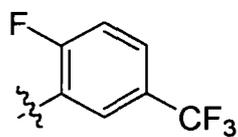
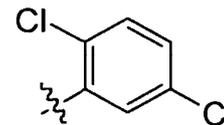
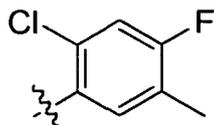
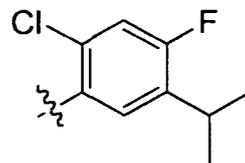
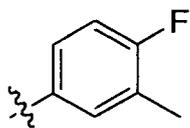




(i)

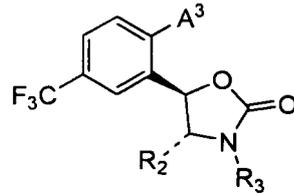


en la que A^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:





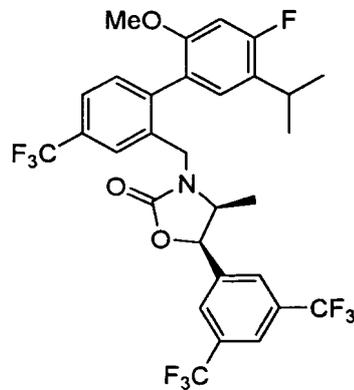
y (k)



en la que A^3 , R_2 y R_3 para los compuestos (1) a (3) se seleccionan entre el grupo que consiste en:

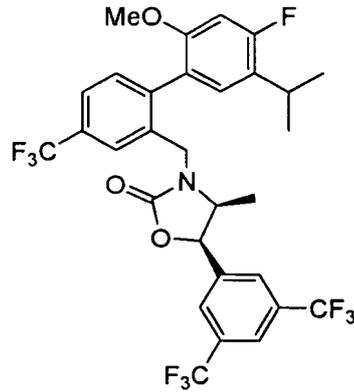
	A^3	R_2	R_3
(1)		Et	
(2)		Et	
(3)		Et	

5 11. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la Reivindicación 1 que tienen la fórmula:



13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, para su uso en terapia.
15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el aumento de HDL-C o en el tratamiento de aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por
 10 reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad, endotoxemia, o síndrome metabólico.
16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el aumento de HDL-C o en el tratamiento de la aterosclerosis.
- 15 17. El uso del compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la aterosclerosis o para el aumento de HDL-C.