



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 604 953**

⑮ Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2012 PCT/US2012/061842**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13063217**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2012 E 12781551 (2)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2771345**

④ Título: **Inhibidor de CETP de oxazolidinona bicíclica condensada**

⑩ Prioridad:

28.10.2011 US 201161552592 P

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2017

⑬ Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
07065-0907 Rahway , New Jersey , US

⑭ Inventor/es:

SHAO, PENGCHENG PATRICK;
YE, FENG;
VACHAL, PETR;
SHA, DEYOU;
KATIPALLY, REVATHI REDDY;
LIU, JIAN y
SUN, WANYING

⑭ Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 604 953 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

Inhibidor de CETP de oxazolidinona bicíclica condensada

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) y se espera que tengan utilidad para aumentar el HDL-C, reducir el LDL-C y en el tratamiento y la prevención de la aterosclerosis.

10

10 **Antecedentes de la invención**

La aterosclerosis y sus consecuencias clínicas, incluyendo enfermedad cardiaca coronaria (CHD), ictus y enfermedad vascular periférica, representan una carga verdaderamente enorme para los sistemas sanitarios de los países industrializados. Solamente en Estados Unidos, aproximadamente 13 millones de pacientes han sido diagnosticados con CHD y más de medio millón de muertes se atribuyen a la CHD cada año. Además, se espera que esta cifra crezca durante el próximo cuarto de siglo ya que continúa creciendo como una epidemia en obesidad y diabetes.

20

Durante mucho tiempo se ha admitido que en los mamíferos, las variaciones en los perfiles de lipoproteína circulante se correlacionan 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 sucesos coronarios se basa en la reducción del colesterol de lipoproteína de baja densidad circulante (LDL-C), cuyos niveles se correlacionan directamente con un aumento del riesgo de aterosclerosis. Más recientemente, algunos estudios epidemiológicos han demostrado una relación inversa entre los niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y aterosclerosis, lo que conduce a la conclusión de que los niveles bajos de HDL-C en suero se asocian con un aumento del riesgo de CHD.

25

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

30

En seres humanos, la CETP desempeña un papel en el transporte inverso del colesterol, el proceso por el cual el colesterol se devuelve al hígado desde los tejidos periféricos. Curiosamente, muchos animales no poseen CETP, incluyendo animales que tienen niveles elevados de HDL y se sabe que son resistentes a la enfermedad cardiaca coronaria, tales como roedores (véase Guyard-Dangremont, V., *et al.*, (1998) Phospholipid and cholestryl ester

35

transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility, *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 120 (3), 517-525). Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos que correlacionan los efectos de la variación natural en la actividad de la CETP con respecto al riesgo de enfermedad cardiaca coronaria, incluyendo estudios sobre un número pequeño de mutaciones nulas humanas conocidas (véase Hirano, K.-I., Yamashita, S. y Matsuzawa, Y. (2000) Pros and cons of inhibiting cholestryl ester transfer protein, *Curr. Opin. Lipidol.* 11 (6), 589-596). Estos estudios han demostrado claramente una correlación inversa entre la concentración de HDL-C en plasma y la actividad de la CETP (véase Inazu, A., *et al.*, (2000) Cholestryl 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 de lípidos de CETP puede ser beneficiosa para los seres humanos mediante el aumento de los niveles de HDL-C, mientras que se reduce LDL-C.

40

50 A pesar del avance terapéutico significativo que representan las estatinas tales como simvastatina y atorvastatina, las estatinas solamente consiguen una reducción del riesgo de aproximadamente un tercio en el tratamiento y la prevención de la aterosclerosis y los consiguientes sucesos de enfermedades ateroscleróticas. En la actualidad, hay pocas terapias farmacológicas disponibles que elevan de forma favorable los niveles de HDL-C en circulación.

45

55 Ciertas estatinas y algunos fibratos ofrecen modestos aumentos de HDL-C. La niacina proporciona una terapia eficaz para aumentar el HDL-C, pero sufre problemas de cumplimiento por parte del paciente, debido en parte a efectos secundarios tales como sofocos. Algunos fármacos que inhiben la CETP (inhibidores de la CETP) han estado en desarrollo con la expectativa de aumentarán de manera eficaz los niveles de colesterol HDL y también reducirán la incidencia de la aterosclerosis en pacientes. El torcetrapib fue el primer fármaco que se probó en un ensayo clínico de valoración a largo plazo. El ensayo clínico de torcetrapib terminó antes de tiempo debido a una mayor incidencia de mortalidad en los pacientes a los que se les administraban torcetrapib y atorvastatina de forma simultánea en comparación con los pacientes que fueron tratados solamente con atorvastatina. La causa del aumento de la mortalidad no se entiende completamente, pero no se cree que esté asociada con los efectos de inhibición de CETP del fármaco. El dalcetrapib se sometió al ensayo recientemente en un ensayo de valoración en

60

65 Fase III, que terminó antes de tiempo porque los datos provisionales no mostraban un beneficio clínico. No hubo problemas de seguridad detectados para dalcetrapib.

En la actualidad, el anacetrapib es el único inhibidor de la CETP que se está probando en un ensayo de valoración clínica en Fase III a gran escala. Los datos del ensayo de anacetrapib, DEFINE, en Fase II/III completado recientemente son prometedores. Los pacientes que se trataron con anacetrapib junto con la terapia con estatinas de valor inicial mostraban un aumento de HDL-C de un 138 % y una disminución de LDL-C de un 40 % en comparación con los pacientes que se trataron solamente con una estatina. Véase: N. Engl. J. Med. 2010: 363: 2406-15, El estudio DEFINE no se realizó en una escala lo suficientemente grande como para servir como un ensayo de valoración fundamental, pero los datos del ensayo DEFINE fueron suficientes para indicar que un aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con anacetrapib es poco probable. Otros candidatos a fármacos adicionales están en desarrollo. En la actualidad, el evacetrapib parece que es el siguiente inhibidor de CETP que evolucionará a un ensayo de valoración en Fase III. Se están buscando compuestos adicionales que puedan tener propiedades ventajosas en comparación con los inhibidores de CETP que se han estudiado hasta ahora o que se están estudiando en la actualidad. Tales propiedades pueden incluir, por ejemplo, potencia más elevada, reducción de la actividad colateral, mejor farmacodinámica, biodisponibilidad más elevada o una reducción del efecto de alimento en comparación con muchos de los compuestos altamente lipófilos que se han estudiado hasta ahora.

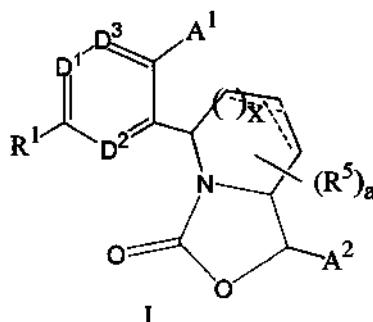
5 "Efecto de alimento" se refiere a la variabilidad en la exposición al fármaco activo que se produce dependiendo de cuándo comió al paciente por última vez, si el fármaco se administra o no con alimento y el contenido de grasa del alimento. Los documentos WO2005/100298 y WO2010/039474 desvelan compuestos que son activos como inhibidores de CETP.

10

15

20 Sumario de la invención

El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un potente inhibidor de CETP, que tiene las utilidades que se describen a continuación:



25

En la Fórmula I, R¹ es H, -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, -OH, halógeno, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, HET(3) o cicloalquilo C₃-6 que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, en donde cada uno de -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ está opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos y en donde HET(3) y cicloalquilo C₃-6 que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃, -alquenilo C₂-C₃, -O-alquenilo C₂-C₃, -alquinilo C₂-C₃, u -O-alquinilo C₂-C₃, en donde cada uno de -alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃, -alquenilo C₂-C₃, -O-alquenilo C₂-C₃, -alquinilo C₂-C₃ y -O-alquinilo C₂-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos;

30

35

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H o -alquilo C₁-C₅;

R⁸ es H o -alquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos;

40 HET(3) es un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que tiene 1-3 grupos de heteroátomo cada uno de los cuales son independientemente N, NH,

O, S, S(O) o S(O)₂ y que tiene opcionalmente 1-3 dobles enlaces;

x es 0 o 1;

Las líneas discontinuas en la Fórmula I representan un doble enlace opcional entre 2 átomos de carbono adyacentes;

45

D¹ es N o CR²;

D² es N o CR³;

D³ es N o CR⁴;

R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, -OH, halógeno, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, en los que -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

50 Cada R⁵ es independientemente -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, -OH, halógeno, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, en donde -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ están

- 5 opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;
 A¹ es fenilo, HET(1) o cicloalquilo C₃-C₈ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, en donde A¹ está opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente Z y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, halógeno, -OH o -CN, en donde -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;
 Cada HET(1) es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 grupos de heteroátomo cada uno de los cuales son independientemente -N-, -NH-, -S-, -O-, -S(O)- o -S(O)₂-, que tiene opcionalmente un grupo -C(=O)- y que tiene opcionalmente 1-3 dobles enlaces;
- 10 Z es A³, -alquilen C₁-C₃-CO₂R⁸, -alquilen C₁-C₃-C(O)NR⁶R⁷, -alquilen C₁-C₃-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷ o -alquilen C₁-C₃-HET(2), en donde -alquileno C₁-C₃ en todos los usos está opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos y HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son independientemente -alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, -O-alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno o NR⁶R⁷.
- 15 A³ es fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces o HET(1), en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, halógeno, -OH o -CN, en donde -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos; y A³ está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -alquilen C₁-C₄-CO₂R⁸, -alquilen C₁-C₄-C(O)NR⁶R⁷, -alquilen C₁-C₄-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, en donde -alquileno C₁-C₄ en todos los usos está opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos; y en donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos o NR⁶R⁷; HET(2) es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 grupos de heteroátomo que son cada uno independientemente N, NH, O o S, que tiene opcionalmente un grupo -C(=O) y que tiene opcionalmente 1-3 dobles enlaces;
- 20 A² es fenilo o HET(1), en donde A² está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, halógeno, -CN, -OH o cicloalquilo C₃-6, en donde -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos y cicloalquilo C₃-6 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son cada uno independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₃, u -O-alquilo C₁-C₃, en donde -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ está cada uno opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos; y a es 0 o un número entero de 1-3.
- 25 35 En el compuesto de Fórmula I o Fórmula la y en subgrupos y otras realizaciones de la invención, los grupos alquilo y sustituyentes basados en grupos alquilo, tales como alcoxi, pueden ser lineales o ramificados a menos que se indique de otro modo.
- 40 45 En general, las referencias al compuesto(s) de fórmula I o la también pretenden incluir subconjuntos de compuestos de fórmula I e la como se puede definir en el presente documento y también pretenden incluir los ejemplos numerados específicos proporcionados en el presente documento.
- Descripción detallada de la invención**
- 50 55 En otras realizaciones de la invención, los grupos sustituyentes definidos anteriormente pueden tener valores alternativos independientes entre sí, como se describe a continuación. Tales realizaciones incluyen sales farmacéuticamente aceptables cuando tales sales son posibles.
- 55 60 En muchas realizaciones, R¹ es -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, halógeno, -NR⁶R⁷, HET(3) o cicloalquilo C₃-6 que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, en donde -alquilo C₁-C₅ y -O-alquilo C₁-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos y en donde HET(3) y cicloalquilo C₃-6 que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente halógeno, CH₃, CF₃, OCH₃, u OCF₃.
- 60 65 En muchas realizaciones, R¹ es CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o -NR⁶R⁷.
- 65 En muchas realizaciones, R¹ es CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, F, Cl o -NR⁶R⁷.
- 65 70 En muchas realizaciones, R¹ es CF₃, F o -N(CH₃)₂.
- 70 75 En muchas realizaciones, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H o -alquilo C₁-C₃.
- 75 80 En muchas realizaciones, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H o -CH₃.

- En muchas realizaciones, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅ o halógeno, en los que -alquilo C₁-C₅ y -O-alquilo C₁-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos.
- 5 En muchas realizaciones, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃ o halógeno, en los que -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos.
- En muchas realizaciones, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente entre sí -alquilo C₁₋₃, F o Cl.
- 10 En muchas realizaciones, R² es H, CH₃ o -CH(CH₃)₂.
- 10 En muchas realizaciones, R² es H o -alquilo C₁₋₃.
- En muchas realizaciones, R² es H o -alquilo C₁₋₃ y R³ y R⁴ son cada uno independientemente de R² y entre sí H o CH₃.
- 15 En muchas realizaciones, R³ es H o -alquilo C₁₋₃.
- En muchas realizaciones, R⁴ es H o -alquilo C₁₋₃.
- 20 En muchas realizaciones, al menos uno de D¹, D² o D³ es CR₂, CR₃ o CR₄.
- En muchas realizaciones, cada R⁵ es independientemente -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅ o halógeno, en donde -alquilo C₁-C₅ y -O-alquilo C₁-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos.
- 25 En muchas realizaciones, cada R⁵ es independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ o halógeno.
- En muchas realizaciones, R⁵ es H o CH₃.
- 30 En muchas realizaciones, R⁸ es H o -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos. En muchas realizaciones, R⁸ es H o -CH₃.
- En muchas realizaciones, A¹ es fenilo, HET(1) o cicloalquilo C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, en donde A¹ está opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente Z y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente halógeno, -OH, -CN, -alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, u -O-alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos.
- 35 En muchas realizaciones, A¹ es fenilo, HET(1) o cicloalquilo C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, en donde A¹ está opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente Z y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, -O-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno, -OH o -CN.
- 40 En muchas realizaciones, A¹ es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tienilo, furilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo o ciclopentenilo, en donde A¹ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente F, Cl, -OCH₃, -OCF₃, -alquilo C₁₋₃, -CN o CF₃ y opcionalmente un grupo sustituyente Z.
- 45 En muchas realizaciones, A¹ es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tienilo, furilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo o ciclopentenilo, en donde A¹ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente F, Cl, -OCH₃, -OCF₃, isopropilo, -CN, -CH₃ o CF₃ y opcionalmente un grupo sustituyente Z.
- 50 En muchas realizaciones, A¹ es fenilo, piridilo, tienilo, furilo, ciclohexenilo o ciclopentenilo, en donde A¹ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente F, Cl, -OCH₃, isopropilo, -CN, -CH₃ o CF₃ y opcionalmente un grupo sustituyente Z.
- 55 En muchas realizaciones, A² es fenilo o HET(1), en donde A² está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, halógeno, -OH, -CN o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente halógeno, CF₃, CH₃, -OCF₃, u -OCH₃.
- 60 En muchas realizaciones, A² es fenilo o HET(1), en donde A² está sustituido con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, halógeno, -OH, -CN o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente halógeno, CF₃, CH₃, -OCF₃, u -OCH₃.
- 65 En muchas realizaciones, A² es fenilo o HET(1), en donde A² está sustituido con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, halógeno, -OH, -CN o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente halógeno, CF₃, CH₃, -OCF₃, u -OCH₃.

En muchas realizaciones, A² es fenilo o HET(1), en donde A² está sustituido con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno, -CN, -OH o cicloalquilo C₃₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente halógeno, CF₃, CH₃, -OCF₃, u -OCH₃.

- 5 En muchas realizaciones, A² es fenilo o HET(1) en donde A² está sustituido con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente CF₃, CH₃, F, Cl, -CN o ciclopropilo.
- 10 En muchas realizaciones, A² es fenilo, que está sustituido con 1-2 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente CF₃, CH₃, F o Cl.
- 15 En muchas realizaciones, A³ es fenilo, cicloalquilo C_{3-C₆} que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces o HET(1), en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C_{1-C₅} opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C_{1-C₅} opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -OH o halógeno y está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -alquilen C₁₋₂-CO₂R⁸, -alquilen C₁₋₂-C(O)NR⁶R⁷, -alquilen C_{1-C₂}-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, en donde -alquilen C_{1-C₂} está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos; y en donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente halógeno, -alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos o NR⁶R⁷.
- 20 En muchas realizaciones, A³ es fenilo, cicloalquilo C_{3-C₆} que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces o HET(1), en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C_{1-C₅} opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C_{1-C₅} opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos o halógeno y está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -alquilen C₁₋₂-CO₂R⁸, -alquilen C₁₋₂-C(O)NR⁶R⁷, -alquilen C_{1-C₂}-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, en donde -alquilen C_{1-C₂} está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos; y en donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente halógeno, -alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos o NR⁶R⁷.
- 25 En muchas realizaciones, A³ es fenilo, cicloalquilo C_{3-C₆} o HET(1), en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ o halógeno y está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -(CH₂)₁₋₂-CO₂R⁸, -(CH₂)₁₋₂-C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₁₋₂-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷ y HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o NR⁶R⁷.
- 30 En muchas realizaciones, A³ es fenilo, cicloalquilo C_{3-C₆} o HET(1), en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ o halógeno y está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -(CH₂)₁₋₂-CO₂R⁸, -(CH₂)₁₋₂-C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₁₋₂-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷ y HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o NR⁶R⁷.
- 35 En muchas realizaciones, A³ es fenilo, cicloalquilo C_{3-C₆} que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces o HET(1), en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OH o halógeno y está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -(CH₂)₁₋₂-CO₂R⁸, -(CH₂)₁₋₂-C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₁₋₂-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷ y HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o NR⁶R⁷.
- 40 En muchas realizaciones, A³ es fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tienilo, furilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo o ciclopentenilo, en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ o halógeno y está opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₁₋₂-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷ y HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o NR⁶R⁷.
- 45 En muchas realizaciones, A³ es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tienilo, furilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 grupos de heteroátomo que son independientemente -N-, -NH- u -O- y opcionalmente un grupo -C(=O)-, en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OH o halógeno y está opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷ o HET(2), en donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o NR⁶R⁷.
- 50 En muchas realizaciones, A³ es fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo o HET(1), en donde HET(1) es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tienilo, furilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 grupos de heteroátomo que son independientemente -N-, -NH- u -O- y opcionalmente un grupo -C(=O)-, en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OH o halógeno y está opcionalmente sustituido con 1 grupo que es -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷ o HET(2), en donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o NR⁶R⁷.
- 55 En muchas realizaciones, A³ es fenilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo o HET(1), en donde HET(1) es piridinilo, 6-oxopiperidinilo, 2-oxo-1,3-oxazolidinilo, 2-oxo-1,3-oxazinano o 5-oxopirrolidinilo, en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos -CH₃, -OCH₃, u -OH y está opcionalmente sustituido con 1 grupo -(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), -(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo) o -CO₂R en donde R es H o -CH₃.
- 60 En muchas realizaciones, Z es A³, -(CH₂)₁₋₃-CO₂R⁸, -(CH₂)₁₋₃-C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₁₋₃-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷ o -(CH₂)₁₋₃-HET(2), en donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son independientemente -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, -O-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno o NR⁶R⁷.

En muchas realizaciones, Z es A³, -CH₂CH₂CO₂R⁸, -CH₂CH₂C(O)NR⁶R⁷, -CH₂CH₂SO₂NR⁶R⁷ o -CH₂CH₂-HET(2), en donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃ -OCF₃, halógeno o NR⁶R⁷.

- 5 En muchas realizaciones, Z es A³, -CH₂CH₂CO₂R⁸, -CH₂CH₂-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo) o -CH₂CH₂-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo).

10 En muchas realizaciones, cada HET(1) es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 grupos de heteroátomo que son cada uno independientemente -N-, -NH-, -S- u -O-, que tiene opcionalmente un grupo -C(=O)- y que tiene opcionalmente 1-3 dobles enlaces.

En muchas realizaciones, cada HET(1) es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 grupos de heteroátomo cada uno de los cuales son independientemente N, NH, S u O.

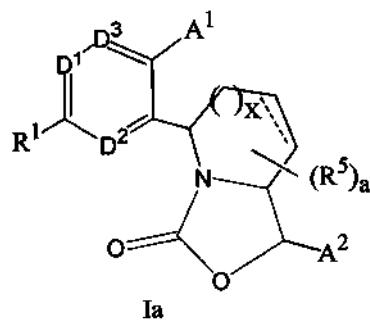
15 En muchas realizaciones, HET(2) es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene 1-3 grupos de heteroátomo que son cada uno independientemente N, NH, O o S, que tiene opcionalmente un grupo -C(=O) y que tiene opcionalmente 1-3 dobles enlaces.

20 En muchas realizaciones, a es 0, 1 o 2.

En muchas realizaciones, a es 0 o 1.

En muchas realizaciones, a es 0.

25 En muchas realizaciones, los compuestos desvelados anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento también se pueden representar con la Fórmula Ia, en la que la línea discontinua en el anillo en la Fórmula Ia es un doble enlace opcional. Los grupos sustituyentes descritos anteriormente para la Fórmula I también se pueden usar en la Fórmula Ia.



30

En muchas realizaciones, la línea discontinua en el anillo en la Fórmula Ia es un doble enlace opcional cuando x es 0.

35 En muchas realizaciones, x es 0, En muchas realizaciones, x es 1.

Definiciones y Abreviaturas

"Ac" es acetilo, que es CH₃C(=O)-.

40 "Alquilo" se refiere a cadenas de carbono saturado que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas, a menos que la cadena de carbono se defina de otro modo. Otros grupos que tienen el prefijo "alc", Tales como alcoxi y alcanoilo, también pueden ser lineales o ramificados o combinaciones de los mismos, a menos que la cadena de carbono se defina de otro modo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares.

45 Los grupos "alquileno" son grupos alquilo que son difuncionales en lugar de monofuncionales. Por ejemplo, metil o es un grupo alquilo y metileno (-CH₂-) es el grupo alquileno correspondiente. Los grupos alquilo que se muestran como difuncionales son grupos alquileno, incluso se hace referencia a ellos como grupos alquilo.

50 "Alquenilo" se refiere a 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 alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares.

"Alquinilo" se refiere a 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 alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

5 "Cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se indique de otro modo. El término también incluye un anillo de cicloalquilo condensado a un grupo arilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. "CicloalqueniloO-alquenilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que tienen uno o más dobles enlaces.

10 "Arilo", cuando se usa para describir un sustituyente o grupo en una estructura, se refiere a un compuesto monocíclico o bicíclico en el que los anillos son aromáticos y que contiene solamente 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. Por lo general, el fenilo es el grupo arilo más preferente.

15 "Heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un compuesto cíclico total o parcialmente saturado o aromático que contiene 1 o más grupos de heteroátomo que pueden ser uno o más de N, S, O, S(O), S(O)₂ o (N)R y puede tener uno o más dobles enlaces, en donde R es H o un grupo sustituyente. En general, cuando los heterocíclicos se definen en el presente documento, la definición incluirá el número de miembros del anillo, el número de dobles enlaces (si los hubiera) y los heteroátomos específicos. En algunos casos, los heterociclos serán aromáticos, dependiendo del número de dobles enlaces (por ejemplo, anillo de 6 miembros con 3 dobles enlaces). S(O), S(O)₂ y N(R) se denominan grupos de heteroátomo y cada grupo de heteroátomo se cuenta como un miembro del anillo, como también es el caso para N, S y O.

25 "Benzoheterociclo" representa un anillo de fenilo condensado a un anillo heterocíclico. Los ejemplos incluyen indol, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano y quinolina.

"Boc" es *terc*-butoxicarbonilo.

"n-BuLi" es n-butillitio.

30 "Celite®" es un nombre comercial para tierra de diatomeas.

"DBU" es 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno.

35 "D-Epoxona" es un catalizador de epoxidación comercial.

"DIPEA" y "DIEA" son N,N-diisopropiletilamina.

"DCM" es diclorometano.

40 "DIBAL-H" es hidruro de diisobutilaluminio.

"DMF" es N,N-dimetilformamida.

45 "DMAP" es 4-dimetilaminopiridina.

"DMSO" es dimetilsulfóxido.

"DOPC" es 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina.

50 "EDTA" es ácido etilendiamintetraacético.

"EtOAc" es acetato de etilo.

55 "EtOH" es etanol.

"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo e yodo.

"HPLC" es cromatografía líquida a alta presión.

60 "IPA" es alcohol isopropílico.

"LiHMDS" es hexametildisilazida de litio.

65 "Me" representa metilo.

- "MeCN" es acetonitrilo.
- "MeOH" es metanol.
- 5 "NMP" es N-metil-2-pirrolidona.
- "OXONE®" es un agente oxidante de persulfato comercial de DuPont.
- 10 "PEG" es poli(etilenglicol).
- 10 "RBF" es un matraz de fondo redondo.
- "Sal de Rochelle" es tartrato de potasio y sodio.
- 15 "TA" es una abreviatura para temperatura ambiente.
- "SFC" es cromatografía de fluido supercrítico.
- 20 "SM" es material de partida.
- 20 "TEA" es trietilamina.
- "TFA" es ácido trifluoroacético.
- 25 "THF" es tetrahidrofurano.
- "TLC" es cromatografía en capa fina.
- 30 El término "composición," como en composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el principio(s) activo y el ingrediente(s) inerte que forman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes o a partir de disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición preparada por mezcla de un compuesto de Fórmula I o la y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 El sustituyente "tetrazol" se refiere a un grupo sustituyente 2*H*-tetrazol-5-ilo y tautómeros del mismo.
- Isómeros Ópticos - Diastereómeros - Isómeros Geométricos - Tautómeros
- 40 Los compuestos desvelados en el presente documento por lo general tienen al menos dos centros asimétricos y por lo tanto se pueden producir como estereoisómeros puros y como mezclas de estereoisómeros, incluyendo racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas de enantiómeros, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Los estereoisómeros diferentes que tienen la misma estructura química de 2 dimensiones pueden tener diferentes niveles de actividad con respecto a la inhibición de CETP, de modo que algunos estereoisómeros pueden tener una actividad más elevada que otros. Los compuestos que son inhibidores potentes de CETP pueden tener utilidad en pacientes para elevar el HDL-C, reducir el LDL-C, tratar la dislipidemia y para prevenir, tratar o retrasar el inicio de afecciones que están relacionadas con la aterosclerosis. Los estereoisómeros que tienen poca o ninguna actividad pueden tener utilidad como herramienta sin investigación para una comprensión mejor de la inhibición de CETP. Por lo tanto, todos los estereoisómeros de los compuestos reivindicados tienen utilidad. Los compuestos de Fórmula I o la también se pueden producir como atropisómeros (rotámeros) debido a un impedimento de la rotación, que se puede observar mediante espectroscopía de RMN y en algunos casos pueden ser lo suficientemente estables con respecto a la conversión por la rotación del enlace con respecto a otros atropisómeros de modo que se pueden aislar y evaluar.
- 45
- 50
- 55
- Sales
- 60 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio son particularmente preferentes. Las sales en la forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas incluidas que incluyen 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, etilamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trietanolamina, trimetilamina, tripripilamina, trometamina y similares.

- 5 Cuando el compuesto de Fórmula I o la es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos u orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, adipico, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, dietilacético, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, isonicotínico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, mágico, naftalenodisulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilpropiónico, fosfórico, pimélico, piválico, propiónico, salicílico, succínico, sulfúrico, sulfamínico, tartárico, p-toluenosulfónico, trifluoroacético y similares. Los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico son particularmente preferentes.
- 10

15 Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula I e la y a los ejemplos también pretenden incluir las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, cuando sean posibles tales sales y profármacos.

Profármacos

- 20 Los profármacos, que son compuestos que se convierten en el compuesto de Fórmula I o la tal como se están administrando a un paciente o después de que se hayan administrado a un paciente, también son compuestos de fórmula I o la en el sentido de que proporcionan al paciente el resto de fármaco farmacológicamente activo reivindicado.

Isótopos

- 30 En los compuestos de Fórmula I y Fórmula la, los átomos pueden presentar sus abundancias isotópicas naturales o uno o más de los átomos se pueden enriquecer de forma artificial en un isótopo en particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica un número másico diferentes de la masa atómica o número másico encontrado predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula I y Fórmula la genéricas. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (¹H) y deuterio (²H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento de deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación o puede proporcionar un compuesto útil como un patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos de forma isotópica dentro de la Fórmula I e la genéricas se pueden preparar sin experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o con procesos análogos a los que se describen en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o compuestos intermedios apropiados enriquecidos de forma isotópica.
- 40

Utilidades

- 45 Los compuestos desvelados en el presente documento, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores potentes de CETP. Por lo tanto, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes mamíferos, preferentemente pacientes humanos, que tienen enfermedades y afecciones que se tratan mediante la inhibición de CETP.

También se desvela un método para tratar o reducir el riesgo de desarrollo de una enfermedad o afección que se puede tratar a prevenir mediante la inhibición de CETP por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I o la a un paciente con necesidad de tratamiento. El paciente es un ser humano o mamífero, pero lo más a menudo es un ser humano. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad de compuesto que es eficaz para obtener un resultado clínico deseado en el tratamiento de una enfermedad específica.

- 55 Las enfermedades o afecciones que se pueden tratar con los compuestos de Fórmula I o Fórmula la o que el paciente puede tener una reducción del riesgo de desarrollo como resultado de su tratamiento con los compuestos de Fórmula I o Fórmula la, incluyen: aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetaipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, ictus, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de diabetes, obesidad, endotoxemia y síndrome metabólico. En la bibliografía científica existen informes que sugieren que la inhibición de CETP puede tener utilidad en la prevención o ralentización del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I e la may tienen utilidad para prevenir o retrasar la evolución de la enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades neurodegenerativas.
- 60

65 Los compuestos desvelados en el presente documento son particularmente eficaces para aumentar el HDL-C y/o aumentar la proporción de HDL-C con respecto a LDL-C. Los compuestos también pueden ser eficaces para reducir

el LDL-C y pueden ser eficaces para tratar la dislipidemia. Estos cambios en HDL-C y LDL-C pueden ser beneficiosos en el tratamiento de aterosclerosis, reducción o retraso del desarrollo de aterosclerosis, reducción del riesgo de desarrollo de aterosclerosis o prevención de aterosclerosis. Por lo tanto, los compuestos desvelados en el presente documento pueden ser beneficiosos para tratar la aterosclerosis, reducir o retrasar el desarrollo de aterosclerosis, reducir el riesgo de desarrollo de aterosclerosis o prevenir la aterosclerosis.

A continuación se describen indicaciones similares para aterosclerosis y dislipidemia usando los compuestos que se describen en el presente documento, en las que el producto farmacológico se denomina "inhibidor de CETP":

- 5 **10 Aterosclerosis.** En pacientes con riesgo elevado de sucesos cardiovasculares debido a enfermedad coronaria, cerebrovascular o vascular periférica existentes, el inhibidor de CETP coadministrado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa está indicado para reducir el riesgo de mortalidad coronaria, infarto de miocardio, procedimientos de revascularización coronaria, ictus isquémica y muerte cardiovascular.
- 15 **15 Dislipidemia.** El inhibidor de CETP coadministrado con una estatina está indicado para reducir LDL-C elevado, apolipoproteína B (ApoB), lipoproteína a (Lp(a)), no HDL-C y colesterol total; y para aumentar HDL-C y apolipoproteína A-1 (Apo A-1) en pacientes con dislipidemia mixta o primaria.

Administración e Intervalos de Dosis

- 20 Se puede usar cualquier vía adecuada de administración para proporcionar a un mamífero, en especial a un ser humano, una dosis eficaz de los compuestos que se describen en el presente documento. Por ejemplo, se puede usar 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. Preferentemente, el compuesto de Fórmula I o la se administra por vía oral.
- 25 Cuando se tratan las enfermedades para las que está indicado compuesto de Fórmula I o la, por lo general se esperan resultados satisfactorios cuando el compuesto de Fórmula I o la se administra a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos en una dosis diaria o dividida en más de una dosis al día.

30 Normalmente, la administración oral se realizará usando comprimidos. Los ejemplos de dosis en comprimidos incluyen 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg y 1000 mg. Otras formas orales también pueden tener las mismas dosificaciones (por ejemplo, cápsulas). Una dosis preferente está probablemente en el intervalo de 50-200 mg.

Composiciones Farmacéuticas

- 40 Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula I o la y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el compuesto de Fórmula I o la o una sal farmacéuticamente aceptable como un principio activo, así como un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases poco ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. Una composición farmacéutica también puede comprender un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si se administra un profármaco. Una composición farmacéutica también puede consistir esencialmente en el compuesto de Fórmula I o la o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable, sin otros ingredientes terapéuticos.

45 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para que sean 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 dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones que se están tratando y de la naturaleza del principio activo. Éstas se pueden presentar de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar con cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

- 50 En el uso práctico, el compuesto de Fórmula I o la se puede combinar como el principio activo en una mezcla minuciosa con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para forma de dosificación oral, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, 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 de granulación,

lubricantes, agentes aglutinantes, agentes disagregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas siendo preferentes con respecto a las preparaciones líquidas.

- 5 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se usan evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Las composiciones y preparaciones de este tipo deberían contener al menos un 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede variar, por supuesto y puede estar de forma conveniente entre aproximadamente un 2 por ciento aproximadamente y 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. El compuesto activo también se puede administrar por vía intranasal tal como, por ejemplo, gotas líquidas o pulverización.

10 15 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 disagregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, además de materiales del tipo mencionado anteriormente, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

20 25 30 Otros materiales diversos pueden estar presentes como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos se pueden revestir con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un agentes saborizantes tal como sabor a cereza o naranja.

25 30 El compuesto de fórmula I o la también se puede administrar por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones del compuesto se pueden preparar en agua mezclada de forma adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso habituales, estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

35 40 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 en la medida en la que exista una fácil capacidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

40 Terapia de Combinación

45 El compuesto de Fórmula I o la, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se puede usar en combinaciones farmacéuticas con otros fármacos que también pueden ser útiles en el tratamiento o mejora de las enfermedades o afecciones para las que es útil el compuesto de fórmula I o la. Tales otros fármacos se pueden administrar, mediante una vía y en una cantidad usada comúnmente para ello, de forma simultánea o secuencial con el compuesto de fórmula I o la. Cuando el compuesto de Fórmula I o la se usa de forma simultánea con uno u otros fármacos más, es preferente una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga tales otros fármacos y el compuesto de Fórmula I o la. Sin embargo, la terapia de combinación también incluye terapias en las que el compuesto de Fórmula I o la y uno o más de otros fármacos se administran de forma simultánea, en el mismo o diferentes horarios.

50 55 Cuando se usan formulaciones orales, los fármacos se pueden combinar en un único comprimido de combinación u otra forma de dosificación oral o los fármacos se pueden empaquetar en conjunto como comprimidos separados u otras formas de dosificación oral. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno u más de otros principios activos, el compuesto de fórmula I o la y los otros principios activos se pueden usar en dosis más bajas que cuando cada uno se usa de forma individual. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas del compuesto de fórmula I o la incluyen las que contienen uno o más de otros principios activos, además del compuesto de Fórmula I o la.

60 65 El compuesto de Fórmula I o la probablemente será aprobado inicialmente para su coadministración con una estatina, que se podría administrar en forma de una combinación de dosis fija del compuesto de fórmula I o la y una estatina. Los fármacos adicionales también se pueden administrar en combinación con el compuesto de Fórmula I o la y la estatina, ya sea mediante coadministración o en una combinación de dosis fija. El compuesto de fórmula I o la y los fármacos que se administran con el mismo se puede administrar como sales farmacéuticamente aceptables, como profármacos o se pueden formular de otro modo para su liberación inmediata, liberación prolongada o liberación controlada, según sea necesario.

Los ejemplos de estatinas que se pueden administrar en combinación con el compuesto de Fórmula I o la incluyen, pero no se limitan a, (i) simvastatina y lovastatina que se comercializan como ZOCOR® y MEVACOR® en forma de profármaco de lactona y funcionan como inhibidores después de su administración, e (ii) inhibidores ácidos de la ácido HMG-CoA reductasa de anillo abierto de dihidroxi tales como atorvastatina (en particular la sal de calcio comercializada como LIPITOR®), rosuvastatina (en particular la sal de calcio comercializada como CRESTOR®), pravastatina (en particular la sal de sodio comercializada como PRAVACHOL®), fluvastatina (en particular la sal de sodio comercializada como LESCOL®) y pitavastatina (en particular la sal de calcio comercializada como LIVALO®) y (iii) otras estatinas que aún pueden estar en desarrollo. Las estatinas preferentes para terapia de combinación incluyen atorvastatina, rosuvastatina y simvasatina, como se ha descrito anteriormente.

Los inhibidores de la absorción de colesterol y en particular ezetimibe (ZETIA®), así como otros inhibidores de la absorción de colesterol, tales como esteres de estanol, beta-sitosterol, glicósidos de esterol tales como tiquesida y otras azetidinonas, se pueden administrar con el compuesto de Fórmula I o la, por lo general con una estatina, como se ha descrito anteriormente. El inhibidor de la absorción de colesterol preferente es ezetimibe.

Las combinaciones del compuesto de fórmula I o la con una estatina y un inhibidor de colesterol, tal como ezetimibe, también se contemplan. Las combinaciones de 3 componentes preferentes incluyen combinaciones del compuesto de fórmula I o la con simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o en combinación con ezetimiba, en las que las estatinas pueden ser formas de sal o profármacos como se ha descrito anteriormente. En la actualidad, la combinación de simvastatina con ezetimiba se comercializa como VYTORIN®.

Otros fármacos para reducir el colesterol que se pueden coadministrar con el compuesto de fórmula I o la además de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) e inhibidores de la absorción de colesterol incluyen (i) agentes secuestrantes de ácido biliar, tales como por ejemplo colestiramina, colestipol, derivados de dialquilaminO-alquilo de un dextrano reticulado, Colestid® y LoCholest®, (ii) compuestos de niacina y relacionados, tales como alcohol nicotinílico, nicotinamida y ácido nicotínico o una sal del mismo, en una forma de liberación inmediata o de liberación prolongada, que puede estar opcionalmente en forma de una combinación con un antagonista de DP-1, tal como laropiprant (TREDACTIVE®); (iii) agonistas de PPAR α , tales como gemfibrozilo y derivados del ácido fenofíbrico (fibratos), incluyendo clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato y etofibrato, (iv) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT), tales como avasimibe y melinamida y que incluyen inhibidores selectivos de

ACAT-1 y ACAT-2 e inhibidores duales, (v) antioxidantes fenólicos, tales como probucol, (vi) inhibidores de secreción de (MTP)/ApoB de proteína de transferencia de triglicérido microsomal, (vii) vitaminas antioxidantes, tales como vitaminas C y E y beta caroteno, (viii) tiromiméticos, (ix) inductores de receptores de LDL (lipoproteína de baja densidad), (x) inhibidores de la agregación plaquetaria, por ejemplo antagonistas de receptores de fibrinógeno de glicoproteína IIb/IIIa y aspirina, (xi) vitamina B12 (también conocida como cianocobalamina), (xii) ácido fólico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal de sodio y la sal de metilglucamina, (xiii) ligandos de FXR y LXR, incluyendo tanto inhibidores como agonistas, (xiv) agentes que potencian la expresión genética de ABCA1, (xv) transportadores de ácidos biliares en el íleon y (xvi) agonistas de receptores de niacina (por ejemplo, acipimox y acifran) y agonistas parciales.

Por último, el compuesto de fórmula I o la se puede combinar con compuestos que son útiles para tratar otras enfermedades, tales como diabetes, hipertensión y obesidad, así como otros compuestos antiateroscleróticos. Tales combinaciones se pueden usar para tratar una o más de tales enfermedades tales como diabetes, obesidad, aterosclerosis y dislipidemia o más de una de las enfermedades asociadas con el síndrome metabólico. Las combinaciones pueden presentar actividad sinérgica en el tratamiento de estas enfermedades, lo que permite la posibilidad de administrar dosis reducidas de principios activos, tales como dosis que de otro modo podrían ser subterapéuticas.

Los ejemplos de otros principios activos que se pueden administrar en combinación con un compuesto de fórmula I o la incluyen, pero no se limitan a, compuestos que son compuestos principalmente antidiabéticos, que incluyen:

(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, LY-818 y compuestos que se describen en los documentos WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408 y WO2004/066963);

(b) biguanidas tales como metformina, fenformina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en particular, clorhidrato de metformina y formulaciones de liberación prolongada del mismo, tales como Glumetza™, Fortamet™ y GlucophageXR™;

(c) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), tales como ISIS-113715 y TTP814;

(d) inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), , incluyendo sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina, dutogliptina, tenagliptina, MK-3102 y gemigliptina;

(e) insulina o miméticos de insulina, tales como por ejemplo insulina lispro, insulina glargina, insulina detemir, insulina glulisina, insulina degludec, SBS1000, suspensión de insulina cinc y formulaciones orales e inhalables de insulina y análogos de insulina;

(f) sulfonilureas, tales como tolbutamida, glipizida, glimepirida, acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida y materiales relacionados;

(g) inhibidores de la α -glucosidasa (tales como acarbosa, adiposina; camiglibosa; emiglitato; miglitol; voglibosa;

- pradimicina-Q; y salbostatina);
- (h) agonistas duales de PPAR α / γ , tales como muraglitazar, tesaglitazar, farglitazar y naveglitazar;
- (i) agonistas de PPAR δ tales como GW501516 y los que se desvelan en el documento WO97/28149;
- (j) antagonistas de receptores de glucagón;
- 5 (k) GLP-1; derivados de GLP-1; miméticos de GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas de receptores de GLP-1, tales como exendinas, por ejemplo exenatida (BYETTA), dulaglutida, semaglutida, albiglutida, liraglutida, lixisenatida y taspaglutida, incluyendo formulaciones intranasales, transdérmicas y de una vez a la semana de los mismos y análogos y derivados de oxintomodulina y agonistas no peptídicos del receptor de GLP-1;
- 10 (l) GIP-1;
- (m) amilina y análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida);
- (n) secretagogos de insulina no sulfonilurea, tales como las meglitinidas (por ejemplo, glimepirida, mitiglinida, meglitinida, nateglinida y rateglinida); y
- (o) leptina y derivados y agonistas de leptina.
- 15 Las combinaciones preferentes con compuestos antidiabéticos incluyen combinaciones de los compuestos que se desvelan en el presente documento con inhibidores de DP-IV (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina, dutogliptina, tenelgliptina, omarigliptina y gemigliptina), combinaciones con biguanidas y combinaciones tanto con un inhibidor de DP-IV como con una biguanida. El inhibidor de DP-IV preferente es la sitagliptina y la biguanida preferente es la metformina en las formulaciones y formas de sal que se han descrito anteriormente.
- 20 Otros principios activos que se pueden usar en combinación con el compuesto de fórmula I o la incluyen compuestos antiobesidad, incluyendo inhibidores de 5-HT (serotonina), inhibidores de Y5 neuropeptídico (NPY5), agonistas de receptores de melanocortina 4 (Mc4r), antagonistas/agonistas inversos del receptor 1 de cannabinoides (CB-1) y agonistas del receptor adrenérgico β_3 . Estos se enumeran con más detalle más adelante en esta sección.
- 25 Éstos otros principios activos también incluyen principios activos que se usan para tratar afecciones inflamatorias, tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, azulifidina e inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 (COX-2), que incluyen etoricoxib, celecoxib, rofecoxib y Bextra.
- 30 Algunos compuestos antihipertensivos también se pueden usar de forma ventajosa en terapia de combinación con el compuesto de fórmula I o la. Los ejemplos de compuestos antihipertensivos que se pueden usar con el compuesto de fórmula I o la incluyen diuréticos similares a la tiazida, por ejemplo, hidroclorotiazida (HCTZ o HCT); inhibidores enzimáticos convertidores de angiotensina (por ejemplo, alaceprilo, benazeprilo, captoprilo, ceronaprilo, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltiprilo, perindopril, quinapril, ramiprilo, 35 espirapril, temocapril o trandolapril); inhibidores duales de enzimas convertidoras de angiotensina (ACE) y endopeptidasa neutra (NEP) tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotriptilo; antagonistas de receptores de la angiotensina II, también conocidos como bloqueadores de receptor de angiotensina o ARB, que pueden estar en forma de base libre, ácido libre, sal o profármaco, tal como azilsartán, por ejemplo, azilsartán medoxomilo potásico (EDARBI \circledR), candesartán, por ejemplo, candesartán cilexetilo (ATACAND \circledR), eprosartán, por ejemplo, mesilato de 40 eprosartán (TEVETAN \circledR), irbesartán (AVAPRO \circledR), losartán, por ejemplo, losartán potásico (COZAAR \circledR), olmesartán, por ejemplo, olmesartán medoximilo (BENICAR \circledR), telmisartán (MICARDIS \circledR), valsartán (DIOVAN \circledR) y cualquiera de estos fármacos usados en combinación con un diurético similar a la tiazida tal como hidroclorotiazida (por ejemplo, HYZAAR \circledR , DIOVAN HCT \circledR , ATACAND HCT \circledR , etc.); diuréticos moderadores de potasio tales como amilorida HCl, 45 espironolactona, epleranona, triamtereno, cada uno con o sin HCTZ; inhibidores de anhidrasa carbónica, tales como acetazolamida; inhibidores de endopeptidasa neutra (por ejemplo, tiorfano y fosforamidón); antagonistas de aldosterona; inhibidores de la aldosterona sintasa; inhibidores de renina (por ejemplo, derivados de urea de di- y tri-peptidos (Véase el documento de Patente de Estados Unidos n.^o 5.116.835), aminoácidos y derivados (documentos de Patente de Estados Unidos n.^o 5.095.119 y 5.104.869), cadenas de aminoácidos unidas por enlaces no peptídicos (documento de Patente de Estados Unidos n.^o 5.114.937), derivados de di- y tri-peptido (documento de 50 Patente de Estados Unidos n.^o 5.106.835), peptidil amino diolos (documentos de Patente de Estados Unidos n.^o 5.063.208 y 4.845.079) y carbamatos de peptidil beta-aminoacil aminodiol (documento de Patente de Estados Unidos n.^o 5.089.471); además, otros diversos análogos peptídicos como se desvela en los siguientes documentos de Patente de Estados Unidos n.^o 5.071.837; 5.064.965; 5.063.207; 5.036.054; 5.036.053; 5.034.512 y 4.894.437, e inhibidores de renina de molécula pequeña (incluyendo diol sulfonamidas y sulfamilos (documento de Patente de Estados Unidos n.^o 5.098.924), derivados de N-morfolino (documento de Patente de Estados Unidos n.^o 5.055.466), 55 alcoholes N-heterocíclicos (documento de Patente de Estados Unidos n.^o 4.885.292) y pirolimidazonas (documento de Patente de Estados Unidos n.^o 5.075.451); además, derivados de pepstatina (documento de Patente de Estados Unidos n.^o 4.980.283) y fluoro- y cloro-derivados de péptidos que contienen estatona (documento de Patente de Estados Unidos n.^o 5.066.643); enalkreína; RO 42-5892; A 65317; CP 80794; ES 1005; ES 8891; SQ 34017; 60 aliskirén (hemifumarato de 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoyl-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-octanamida) SPP600, SPP630 y SPP635); antagonistas del receptor de endotelina; vasodilatadores (por ejemplo, nitroprusiato); bloqueadores de canales de calcio (por ejemplo, amlodipina, nifedipina, verapamilo, diltiazem, felodipina, gallopamilo, niludipina, nimodipina, nicardipina, bepridilo, nisoldipina); activadores de canales de potasio (por ejemplo, nicorandilo, pinacidilo, cromakalim, minoxidilo, aprilkalim, loprazolam); agentes simpatolíticos; fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos (por ejemplo, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol, tartrato de metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol, timolol); fármacos 65

bloqueadores alfa adrenérgicos (por ejemplo, doxazocina, prazocina o alfa metildopa); agonistas alfa adrenérgicos centrales; vasodilatadores periféricos (por ejemplo, hidralazina); y nitratos o compuestos donantes de óxido nítrico, por ejemplo, mononitrito de isosorbida.

- 5 Los agentes antihipertensivos preferentes que se pueden usar en combinación con los inhibidores de CETP que se desvelan en el presente documento incluyen uno o más de un antagonista de la angiotensina II (losartán), un inhibidor de ACE (enalapril o captoprilo), e hidroclorotiazida.
- 10 Los compuestos antiobesidad se pueden administrar en combinación con los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia, incluyendo: (1) secretagogos de hormona de crecimiento y agonistas/antagonistas de receptores de secretagogo de hormona de crecimiento, tales como NN703 y hexarelin; (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (3) ligandos de receptores de cannabinoides, tales como antagonistas o agonistas inversos del receptor de CB₁ cannabinoides, tales como rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251 y SR-14778 y SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer); (4) agentes serotonérgicos antiobesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina y sibutramina; (5) agonistas del adrenorreceptor β 3, tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrine, 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, and 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, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A y JCF-104; (9) antagonistas de receptores de hormona concentradora de melanina (MCH); (10) antagonistas de receptores de la hormona 1 concentradora de melanina (MCH1R), tales como T-226296 (Takeda); (11) agonista/antagonistas de receptores de la hormona 2 concentradora de melanina (MCH2R); (12) antagonistas de receptores de orexina-1, tales como SB-334867-A; (13) agonistas de melanocortina, tales como Melanotan II; (14) otros agonistas de Mc4r (receptor de la melanocortina 4), tales como CHIR86036 (Chiron), ME-10142 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) 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 hormona liberadora de corticotropina; (22) moduladores del receptor 3 de histamina (H3); (23) antagonistas/agonistas inversos del receptor 3 de histamina (H3), tales como hioperamida, 3-(1H-imidazol-4-il)propil-N-(4-pentenil)carbamato, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxitán y GT2394 (Gliatech); (24) inhibidores de la β -hidroxil esteroide deshidrogenasa-1 (inhibidores de 11 β -HSD-1), tales como BVT 3498 y, BVT 2733, (25) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina, pentoxyfilina, zaprinast, sildenafilo, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast; (26) inhibidores de la fosfodiesterasa-3B (PDE3B); (27) inhibidores del transporte de NE (norepinefrina), tales como GW 320659, despiramina, talsupram y nomifensina; (28) antagonistas de receptores de grelina; (29) leptina, incluyendo leptina recombinante humana (PEG-OB, Hoffman La Roche) y leptina humana de metionilo recombinante (Amgen); (30) derivados de leptina; (31) agonistas de BRS3 (subtipo 3 de receptores de bombesina) tales como [D-Phe6,beta-Ala11,Phe13,Nle14]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 PD 149164 (Pfizer); (33) derivados de CNTF, tales como axoquina (Regeneron); (34) inhibidores de la reabsorción de monoamina, tales como sibutramina; (35) activadores de UCP-1 (proteínas 1, 2 o 3 de desacoplamiento), 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 retinoico; (36) agonistas de la hormona β tiroidea, tales como KB-2611 (KaroBioBMS); (37) inhibidores de FAS (ácido graso sintasa), tales como Cerulenina 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 de transportadores de dicarboxilato; (44) péptido YY, PYY 3-36, análogos, derivados y fragmentos de péptidos YY, tales como BIM-43073D, BIM-43004C, (45) agonistas de receptores del Neuropéptido Y2 (NPY2) tales como NPY3-36, N acetilo [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 opioides, tales como nalmefeno (Revex®), 3-metoxinaltrexona, naloxona y naltrexona; (49) inhibidores de transportadores de glucosa; (50) inhibidores de transportadores de fosfato; (51) inhibidores de 5-HT (serotonina); (52) beta-bloqueadores; (53) antagonistas del receptor de Neuroquinina-1 (antagonistas de NK-1); (54) clobenzorex; (55) cloforex; (56) clominorex; (57) clortermina; (58) ciclexedrina; (59) dextroanfetamina; (60) difemetoxidina, (61) N-eticlanfetamina; (62) fenbutrazato; (63) fenisorex; (64) fenproporex; (65) fludorex; (66) fluminorex; (67) furfurilmelanfetamina; (68) levanfetamina; (69) levofacetoperano; (70) mefenorex; (71) metamfepramone; (72) metanfetamina; (73) norpseudoefedrina; (74) pentorex; (75) fendimetrazina; (76) fenmetrazina; (77) picilorex; (78) Phytopharm 57; (79) zonisamida, (80) aminorex; (81) amfecloral; (82) anfetamina; (83) benzefetamina; y (84) clorfentermina.
- 65 Las terapias de combinación que se han descrito anteriormente que usan los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia también pueden ser útiles en el tratamiento del síndrome metabólico. De acuerdo con una definición ampliamente usada, un paciente que tiene síndrome metabólico se caracteriza porque tiene tres o más síntomas seleccionados

entre el siguiente grupo de cinco síntomas: (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) colesterol de lipoproteína de la alta densidad bajo (HDL); (4) presión sanguínea elevada; y (5) glucosa en ayunas elevada, que puede estar en el intervalo característico de la diabetes del tipo 2 si el paciente también es diabético. Cada uno de estos síntomas se define clínicamente en el 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, Publicación del NIH n.º 01-3670. Los pacientes con síndrome metabólico presentan un aumento del riesgo de desarrollo de las complicaciones macrovasculares y microvasculares que se han enumerado anteriormente, incluyendo aterosclerosis y enfermedad cardiaca coronaria. Las combinaciones que se han descrito anteriormente pueden mejorar más de un síntoma del síndrome metabólico de forma simultánea (por ejemplo, dos síntomas, tres síntomas, cuatro síntomas o los cinco síntomas).

ENSAYOS

Protocolo: ensayo de proximidad de centelleo (SPA) para actividad de CETP

En primer lugar, la lipoproteína de baja densidad (LDL) (Meridian) se biotiniló por incubación de LDL con biotina durante 1 hora en hielo, tras lo cual se dializó para retirar la biotina libre. A continuación, los compuestos a concentraciones variables se incubaron con CETP 15 nM (grupo de producción de reactivos, In Vitro Pharmacology, MRL Rahway) y 50 ug/ml del LDL biotinilado en HEPES 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4, durante 1 hora una 37 °C. La reacción se inició mediante la adición de lipoproteína de alta densidad (HDL) de éster de ³H-colesterol (American Radiochemicals Corp) a una concentración de ~ 0,6 nM. La reacción evolucionó durante 2 horas a 37 °C, momento tras el que se interrumpió mediante la adición de un 12 % de ácido acético. Las perlas de proximidad de centelleo revestidas con PVT estreptavidina, que se habían llevado a temperatura ambiente, se añadieron a continuación a una concentración de 4 mg/ml. El ensayo se mezcló a continuación y el recuento se hizo después de media hora en un lector de placas Microbeta.

Ensayos radiactivos *in vitro* de CE catalizado por CETP y transferencia de TG (ensayo de RTA)

Los reactivos y fuentes son: oleato de [3H] colesterol (GE n.º TRK.886), [3H] Trioleína (Perkin-Elmer NET-431), Hidroxil tolueno butilado (Aldrich, n.º D4740-4), DOPC (Sigma, n.º P6354), Bromuro Sódico (Fisher scientific n.º S255-500), PEG 8000 (Fisher, n.º BP233-1) y HDL humano (Intracel Corp n.º RP-036).

Un ensayo *in vitro* para la determinación de la Cl₅₀ para identificar compuestos que inhiben la actividad de transferencia de CETP se realiza basándose en una modificación de un método publicado (Morton y Zilversmit, 1981) A plasma inhibitor of triglyceride and cholesteryl ester transfer activities, J. Biol. Chem. 256 (23), 11992-11995). La capacidad de los inhibidores para alterar la actividad CETP se realiza usando dos ensayos diferentes: uno que usa CETP recombinante y uno que usa una fuente de plasma endógeno de CETP. Ambos ensayos miden la transferencia de oleato de [3H] colesterol o [3H] trioleína de LDL a HDL exógeno.

Las partículas donantes radioetiquetadas se generan combinando en primer lugar 100 µl de hidroxil tolueno butilado 200 µM en CHCl₃, 216 µl de DOPC 21,57 mM en EtOH y cualquiera de 500 µCi de [3H]-trioleína (Perkin Elmer n.º NET-431) o 500 µCi de oleato de [3H]-colesterol (GE n.º TRK886) en un tubo de vidrio. Los reactivos se mezclan, se secan en atmósfera de nitrógeno y a continuación se vuelven a suspender en 2 ml de Tris 50 mM, EDTA 27 µM a pH 7,4, Despues de una breve agitación vortical, la solución se sonica hasta que es transparente y se mezcla con 20 ml de suero humano recién preparado. La mezcla se incuba durante una noche a 37 °C. El sustrato de LDL etiquetado con [3H] se separa a 1.063 g/ml de densidad por flotación por ultracentrifugación secuencial en NaBr de acuerdo con el método de Havel, Eder, *et al.*, 1955 y Chapman, Goldstein, *et al.*, 1981. Una vez aisladas las partículas se dializan 3x en tampón de CETP (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM). El HDL humano se adquiere en Intracel y se usa como las partículas aceptoras.

Los ensayos de transferencia se realizan en una placa de polipropileno con fondo en v de 96 pocillos. Para el RTA usando CETP recombinante (2 % de RTA), se prepara un cóctel de ensayo con las concentraciones finales de 128 µg/ml de HDL, 20 nM de rCETP, un 2 % de suero humano y 1 x de tampón de CETP. Se añade 1 µl de cada compuesto de ensayo diluido en DMSO a 47 µl de cóctel de ensayo por pocillo y se incuba a 37 °C durante 1 hora.

Para iniciar la reacción de transferencia, se añaden 2 µl de LDL radioetiquetado. Despues de un periodo adicional de 60 minutos de incubación a 37 °C, la de acción de transferencia termina por precipitación de LDL con un volumen igual de un 20 % de W/V PEG 8000. Las placas se centrifugan a 2000 rpm durante 30 minutos a 4 °C. Una alícuota de 40 µl del sobrenadante que contiene HDL se transfiere a una Optiplate™ de Packard con 200 µl de MicroScint™ 20. Despues de la mezcla, se hace el recuento de las placas mediante centelleo líquido. Los recuentos presentes en los espacios en el sobrenadante para blancos (pocillos que contienen solamente aceptor de HDL, tampón de CETP y DMSO) se restan de los que contienen compuestos de ensayo y se usan para corregir la transferencia no específica.

Para el ensayo de transferencia que usa CETP endógeno a partir de suero (95 % de RTA), se usa el mismo procedimiento excepto porque se añade suero humano de modo que se consigue una concentración final de suero de un 95 % del volumen de ensayo total, proporcionando una concentración de aproximadamente 15 nM de CETP

endógeno en el ensayo. A continuación, esto se combina con HDL y tampón de CETP y la reacción evoluciona como se ha mencionado anteriormente y termina como se ha descrito.

5 La comparación de los recuentos de las muestras con inhibidores con respecto a un control positivo sin inhibir (solamente DMSO) proporciona un porcentaje de inhibición. Para calcular la IC_{50} se usa una representación del porcentaje de inhibición con respecto al log de la concentración de inhibidor, ajustado a una ecuación Sigmoidal de 4 parámetros.

Ejemplos

10 Los siguientes esquemas y ejemplos se proporcionan de modo que la invención se podrá observar y entender más completamente. Estos ejemplos son ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes de la invención en modo alguno. Las reivindicaciones adjuntas a los mismos definen al alcance de la invención.

15 Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan usando procedimientos conocidos o como se muestra a continuación. Los ejemplos se pueden sintetizar usando los esquemas generados proporcionados a continuación. Los datos informados para los ejemplos que siguen a continuación se obtuvieron usando el ensayo de RTA en un 95 % de suero humano. La IC_{50} para los ejemplos usando este ensayo están en el intervalo de aproximadamente 44-1742 nM. Los compuestos preferentes tienen una IC_{50} inferior aproximadamente 500 nM. Los

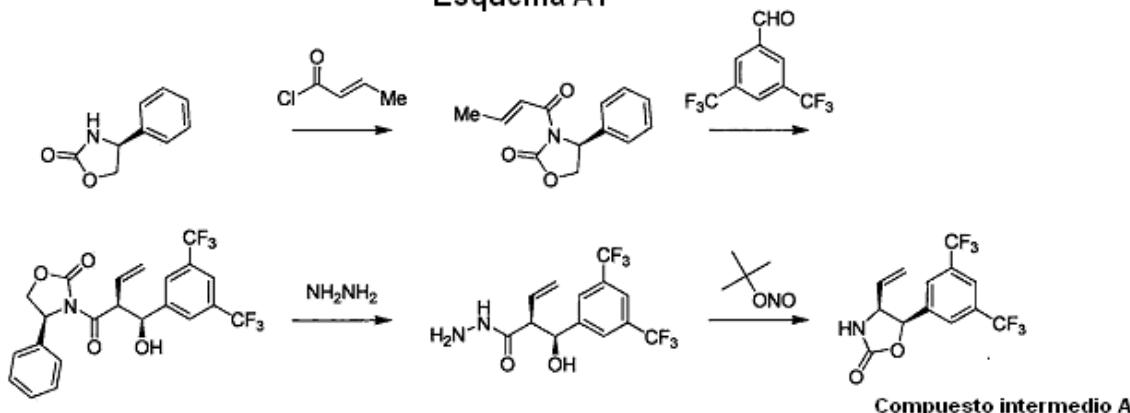
20 compuestos más preferentes tienen una IC_{50} inferior a aproximadamente 100 nM. Cuando los compuestos de Fórmula I o Fórmula la se mencionan en el presente documento, tales compuestos incluyen los compuestos definidos de forma genérica con la Fórmula I o la y también los ejemplos específicos desvelados en el presente documento.

25 ESQUEMAS DE SÍNTESIS

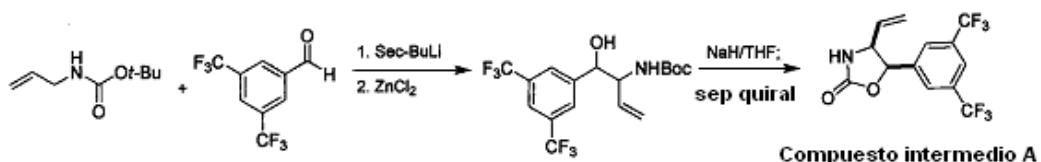
Síntesis de compuestos intermedios

30 Los ejemplos se sintetizaron de acuerdo con los esquemas generales que se muestran a continuación. Los compuestos intermedios de síntesis para preparar los compuestos se preparan como se describe a continuación y se ilustran en los siguientes esquemas. Los diversos materiales de partida usados en los esquemas están disponibles en el mercado o los preparan fácilmente las personas con experiencia en la materia.

Esquema A1

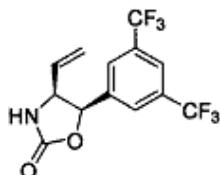


Esquema A2



35 El Compuesto Intermedio A se prepara a partir de una reacción de aldol controlada con agente auxiliar quiral a partir de materiales de partida disponibles en el mercado (Esquema A1). El tratamiento del producto de aldol con hidrazina y la posterior diazotización y transposición de Curtius proporciona el Compuesto Intermedio A (Wang *et al.*, *Tetrahedron*, 2009, 65, 6291-6303). Como alternativa, el Compuesto Intermedio A se puede preparar a través de 40 tratamiento de *N*-Boc-alilamina con sec-butillitio seguido de $ZnCl_2$ para proporcionar un reactivo dilitiado que reacciona rápidamente con un aldehído conocido (Resek, J. E.; Beak, P. *Tetrahedron Letters*, 1993, 34, 3043) (Esquema A2). El tratamiento posterior con hidruro sódico da como resultado la síntesis del Compuesto Intermedio

A.



Compuesto Intermedio A - Esquema A1

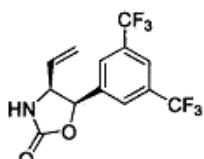
5 (4S,SR)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa 1: A una solución agitada de (4S)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (12 g, 73,5 mmol) en THF (200 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M, 29,4 ml, 73,5 mmol) gota a gota mediante una jeringa a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 5 minutos antes de añadir cloruro de (2E)-but-2-enoilo (8,46 ml, 88,0 mmol) gota a gota mediante una jeringa. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición de solución salina saturada (100 ml) y agua (100 ml). Una mezcla de acetato de etilo y hexanos (1:2, 100 ml) se añadió para repartir la mezcla y las sustancias orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se recristalizó en un 5 % de acetato de etilo en hexanos (después de sembrar con cristales obtenidos a partir de lotes más tempranos) para producir (4S)-3-[(2E)-but-2-enoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (15,7 g, 67,9 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,4 (m, 6H), 5,5 (m, 1H) 4,73 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 1,97 (dd, *J* = 6,8, 1,5 Hz, 3H).

Etapa 2: A (4S)-3-[(2E)-but-2-enoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (13,8 g, 59,7 mmol) en DCM (100 ml) se añadió TiCl₄ (1 M en DCM, 59,7 ml, 59,7 mmol) a -10 °C. La solución de reacción resultante se transfirió mediante una cánula a un matraz que contenía DIPEA (11,26 ml, 64,5 mmol) y DCM (100 ml) a 10 °C. Se añadió NMP (11,49 ml, 119 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se envejeció durante 1 hora antes de enfriar a -40 °C. Se añadió 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (17,3 g, 71,6 mmol) en DCM (25 ml) mediante una jeringa y la reacción se dejó calentar a 0 °C durante 1,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido acético (15 ml), sal de Rochelle saturada (50 ml) y HCl (1,0 M, 200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con HCl (1,0 M, 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para dar (4S)-3-[(2S)-2-[(S)-3,5-bis(trifluorometil)fenil](hidroxi)metil]but-3-enoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (20 g, 42,3 mmol) en forma de un sólido cristalino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,4 (m, 5H), 5,7 (m, 1H), 5,4 (m, 1H), 5,31 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,7 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,3 (m, 1H).

Etapa 3: (4S)-3-[(2S)-2-[(S)-3,5-Bis(trifluorometil)fenil](hidroxi)metil]but-3-enoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (20 g, 42,5 mmol) y hidrazina (2,71 g, 85 mmol) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo:hexanos (2:1:200 ml) y se repartió con agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituró con IPA (30 ml) para retirar el agente auxiliar quiral. El filtrado se concentró para producir (2S)-2-[(S)-3,5-bis(trifluorometil)fenil](hidroxi)metil]but-3-ehidrazida (14,5 g, 42,4 mmol), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,0 (s a, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,42 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,1 (dd, *J* = 9,4, 3,5 Hz, 1H).

Etapa 4: (2S)-2-[(S)-3,5-Bis(trifluorometil)fenil](hidroxi)metil]but-3-ehidrazida (14,5 g, 42,4 mmol) se disolvió en IPA (100 ml) y HCl (4 N en dioxano, 20 ml). Se añadió nitrito de *terc*-butilo (5,24 g, 50,8 mmol) en IPA (20 ml) mediante una bomba de jeringa a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C y una obra adicional y las sustancias volátiles se retiraron. La mezcla en bruto se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con Na₂CO₃ acuoso (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para producir (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona (7 g, 21,52 mmol) en forma de un sólido cristalino de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 5,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,2 (m, 3H), 4,7 (m, 1H).

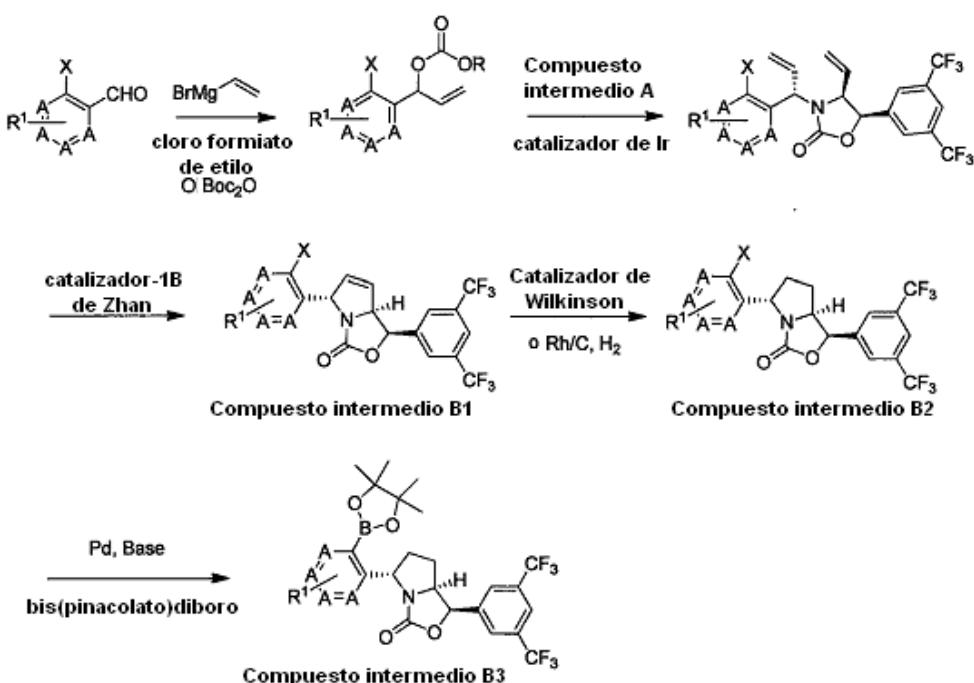


Compuesto Intermedio A - Esquema A-2

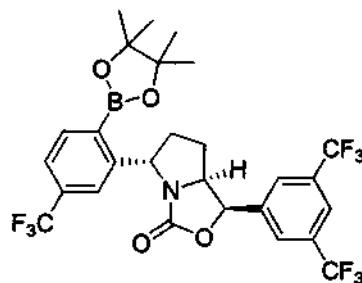
(4S,SR)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapa 1: A *N*-Boc-alilamina (50,0 g, 0,318 mol) en THF anhídrico (800 ml) a -78 °C se añadió sec-butillitio (1,30 M en ciclohexano, 538,0 ml, 0,7 mol) gota a gota bajo una corriente de gas N₂. La solución de color amarillo resultante se agitó a -78 °C durante un periodo adicional de 2 horas, tiempo tras el que se añadió ZnCl₂ (1,1 M en Et₂O, 349,8 ml, 0,35 mol). La solución se agitó durante 1 hora antes de añadir 3,5-bis-trifluorometilbenzaldehído (169,3 g, 0,700 mol) a la solución transparente. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora antes de inactivarla con ácido acético (227 ml). La reacción se vertió en agua enfriada con hielo (2 l) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 l X 2) y solución salina saturada (1 l), se secó (MgSO₄) y se concentró. El material en bruto se recristalizó en éter de petróleo (300 ml) para producir {1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-hidroxibut-3-en-2-il}carbamato de *terc*-butilo (57 g) en forma de un polvo de color blanco. En total, este proceso proporcionó 2,8 kg de material. MS ESI calculado para C₁₇H₂₀F₆NO₃ [M + H]⁺ 400,1, encontrado 400,0.

Etapa 2: A 0 °C en atmósfera de N₂, se añadió NaH (20 g, 0,500 mol) lentamente a la mezcla de {1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-hidroxibut-3-en-2-il}carbamato de *terc*-butilo (100 g, 0,250 mol) en THF anhídrico (1,5 l) árabe que se agitaba. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación a 80 °C durante 2-6 h. (Precaución: La mezcla se agitó y se calentó a 80 °C durante 0,5-1 hora de burbujeo). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadieron MeOH (0,1 l) y agua con hielo (0,2 l) con cuidado para interrumpir la reacción. La mezcla se concentró y a continuación se diluyó con acetato de etilo (2 l), se lavó con agua (0,5 l x 3) y solución salina saturada (0,5 l), se secó y se concentró para dar un aceite de color negro. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionó el producto en bruto que se recristalizó en acetato de etilo, diclorometano y éter de petróleo para proporcionar *cis*-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona (25 g) en forma de un sólido de color blanco. El sólido resultante se separó por SFC quirial (columna - OJ 250 mm x 50 mm, 10 um; fase móvil - A: CO₂ supercrítico, B: IPA, A:B = 85:15 a 230 ml/min; temp de la columna: 38 °C; presión de la boquilla - 10 MPa; temperatura de la boquilla - 60 °C; temp del evaporador - 20 °C; temp de recorte - 25 °C; longitud de onda - 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 6,05-6,03 (d, 1H), 5,27-5,11 (m, 2H), 4,99-4,97 (d, 1H), 4,76-4,73 (t, 1H).

Esquema B

En el Esquema B, A es CH o N, en el que el H de CH se puede sustituir. La síntesis del Compuesto Intermedio B comienza con un aldehído conocido o preparado tratado con vinil Grignard y el alcóxido resultante se protege directamente como un carbonato. A continuación, el carbonato se hace reaccionar bajo catálisis de Ir (Hartwig *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 8918-8920) con el Compuesto Intermedio A para proporcionar un sustrato para metátesis de cierre del anillo para formar el núcleo bicíclico (Compuesto Intermedio B1). La reducción posterior proporciona el Compuesto Intermedio B2. B2 se convierte en el éster borónico correspondiente (compuesto intermedio B3) a través de una reacción de acoplamiento catalizada con Pd.



(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)tetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-3(1*H*)-ona

5

Compuesto Intermedio B3

(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona

10

Etapa 1a: A 2-bromo-5-trifluorometilbenzaldehido (20 g, 99 mmol) en THF (50 ml) se añadió bromuro de vinil magnesio (1,0 M, 128 ml, 128 mmol) mediante una adición con jeringa a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió con adición gota a gota con cuidado de cloroformiato de etilo (10,7 g, 99 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se diluyó con hexano (100 ml) y se repartió con NH₄Cl acuoso saturado. La fase orgánica se lavó adicionalmente con HCl (1,0 M en agua, 50 ml), a continuación con solución salina saturada (30 ml) antes de secar sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir carbonato de 1-(2-bromo-5-fluorofenil)prop-2-en-1-ilo y etilo (14,5 g, 47,8 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,35-5,42 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 1,38 (m, 3H).

20

Etapa 2: A un RBF de 500 ml se añadió carbonato de 1-(2-bromo-5-fluorofenil)prop-2-en-1-ilo y etilo (10,4 g, 29,5 mmol), (4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona (4 g, 12,3 mmol), DCM (20 ml) y el complejo de catalizador de dibenzo[a,e]ciclooctatetraeno (dbcot) iridio fosforamidita de Helmchen (407 mg, 0,369 mmol) (Helmchen *et al.*, Chem. Eur. J., 2010, 16, 6601-6615). La reacción se agitó a 33 °C durante 2 días abierta al aire. La reacción se filtró sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna para producir (4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il]-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona (4,5 g, 7,65 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,75 (m, 2H), 5,43 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 5,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,8 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,1 (m, 1H).

30

Etapa 3: A un RBF de 100 ml equipado con un condensador de refluxo se añadió (4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il]-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona (4,5 g, 7,65 mmol) y tolueno (20 ml). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió dicloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden[2-(i-propoxi)-5-(*N,N*-dimetilaminosulfonil)fenil]metilenruteno(II) (274 mg, 0,374 mmol) (catalizador de Zhan - 1B). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para producir (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5,7*a*-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona (**Compuesto Intermedio B1**) 4,0 g, 7,14 mmol. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,17 (s, H), 6,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

40

Etapa 4: A (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5,7*a*-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona (3,0 g, 5,36 mmol) en etanol (10 ml) se añadió catalizador de Wilkinson (Rh(PPh₃)₃Cl) (495 mg, 0,536 mmol). La mezcla se puso en un agitador Parr en una atmósfera de gas hidrógeno a 276 kPa durante una noche. Después de su finalización, el disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para producir (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona (**Compuesto Intermedio B2**), (3,0 g, 5,34 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,44 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,25 (m, 2H).

45

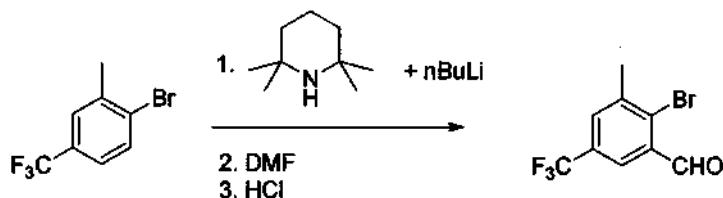
Etapa 5: A un vial de 40 ml en caja de guantes se añadieron (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona (compuesto intermedio B2, 2,0 g, 3,56 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,84 g, 7,11 mmol), acetato potásico (0,87 g, 8,9 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (0,122 g, 0,178 mmol) y 20 ml de dimetilacetamida. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con metil tButil éter, se lavó con una solución acuosa de NaCl al 15 %. Las sustancias orgánicas se trataron con resina neutralizadora de metales y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)tetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-3(1*H*)-ona (**Compuesto Intermedio B3**, 1,65 g, 2,71 mmol). MS

ESI calculado para $C_{27}H_{25}BF_9NO_4$ [M + H]⁺ 610,2, encontrado 610,2.

Los siguientes compuestos intermedios en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con el Esquema B usando los procedimientos que se describen en las síntesis de los Compuestos Intermedios B1, B2 y B3 utilizando los agredidos disponibles en el mercado o conocidos en la Etapa 1. En algunos casos, la Etapa 3 se puede realizar usando el catalizador de segunda generación de Hoyveda-Grubbs o catalizador de Schrock. Además, la Etapa 4 se puede realizar usando Rh/C como el catalizador. Para los Compuestos Intermedios B11 y B13, se sintetizaron los materiales de partida de aldehído, 2-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)benzaldehído y 5-bromo-2-(trifluorometil)isonicotinaldehído, basándose en los esquemas siguientes.

10

2-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)benzaldehído

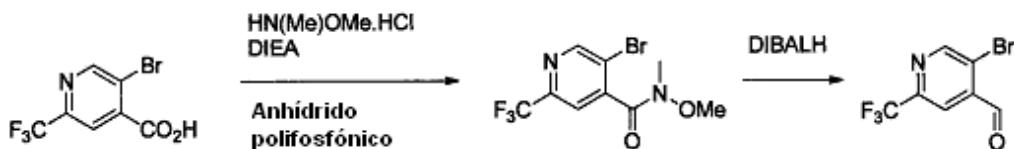


15 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,8 ml, 16,6 mmol) y 50 ml de THF. BuLi (9,5 ml, 15,2 mmol, solución de hexano 1,6 M) mediante una jeringa a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 15 minutos, el baño de hielo se reemplazó por un baño de hielo seco/éter. A otro matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 1-bromo-2-metil-4-(trifluorometil)benceno (3,3 g, 13,8 mmol) y THF. Después de enfriar con un baño de hielo seco/acetona, esta solución se transfirió con cánula al primer matraz rápidamente. Después de finalizar la transferencia, se añadió DMF (2,1 ml, 27,6 mmol) inmediatamente y la mezcla de reacción resultante se agitó a esa temperatura durante 10 minutos más antes de dejarla calentar a -20 °C lentamente. La reacción se interrumpió a -20 °C con la adición de 50 ml de HCl 1 N. Esta mezcla se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con 100 ml de EtOAc/hexano a 1:9. Los extractos orgánicos se lavaron con 30 ml de solución acuosa de NaHCO₃, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía para dar 1,8 g de 2-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)benzaldehído. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H).

20

25

5-bromo-2-(trifluorometil)piridina-4-carbaldehído



30

35 **Etapa 1:** A ácido 5-bromo-2-(trifluorometil)isonicotínico (20 g, 74,1 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (10,84 g, 111 mmol) y DIPEA (38,8 ml, 222 mmol) en DMF (100 ml) se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfano (53,4 ml, 89 mmol) a 0 °C con un embudo de goteo durante un periodo de 10 minutos. La reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró hasta la mitad de la cantidad y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se repartió con NH₄Cl saturado y a continuación con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El 5-bromo-N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxamida (21 g, 67,1 mmol) se obtuvo como un aceite en bruto. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

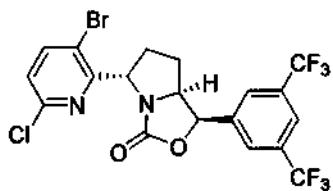
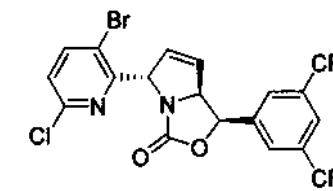
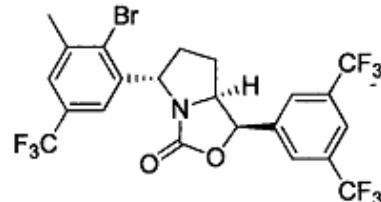
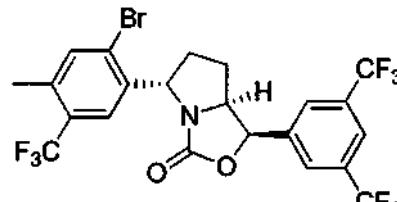
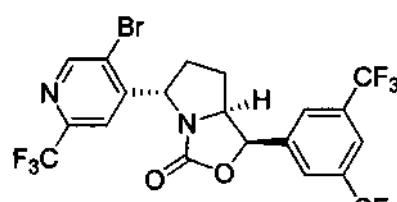
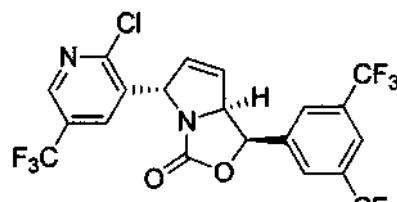
40

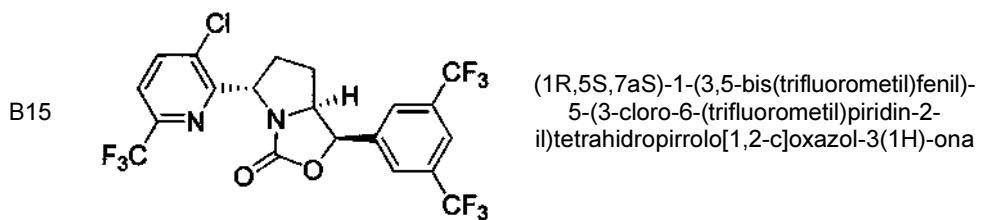
45

40 **Etapa 2:** A 5-bromo-N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxamida (21 g, 67,1 mmol) en THF (200 ml) se añadió DIBAL-H en tolueno (1 M, 73,8 ml, 73,8 mmol) a través de una jeringa a -78 °C. La reacción se agitó durante 40 minutos a la vez que se calentaba a -10 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se interrumpió con una solución 1 N de HCl (150 ml). La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite y gel de sílice. Las fases se separaron y la fase orgánica se repartió con NaHCO₃ saturado y a continuación con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina-4-carbaldehído (13,1 g, 51,6 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,2 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

Tabla 1

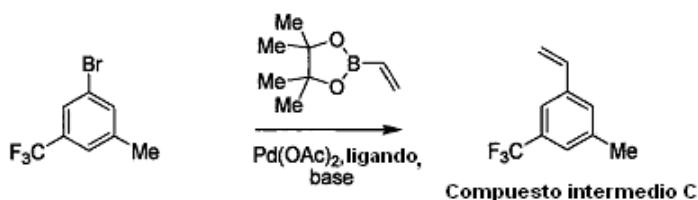
Int	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta [M+H] ⁺ o RMN ¹ H
B4		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,25 (m, 2H).
B5		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-5,7 <i>a</i> -dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	Calculado 529,0 y 527,0 encontrado 528,9 y 526,9
B6		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(2-bromo-5-fluorofenil)tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,09 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,25 (m, 2H).
B7		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	Calculado 539,0 y 541,0 encontrado 538,9 y 540,9
B8		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]-5,7 <i>a</i> -dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	Calculado 539,0 y 537,0 encontrado 538,9 y 536,9

B9		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(3-bromo-6-cloropiridin-2-il)tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona	Calculado 529,0 y 531,0 encontrado 529,0 y 531,0
B10		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(3-bromo-6-cloropiridin-2-il)-5,7 <i>a</i> -dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona	Calculado 529,0 y 527,0 encontrado 529,0 y 527,0
B11		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)tetrahidropirrolo[1,2- <i>c</i>]oxazol-3(1 <i>H</i>)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,41 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).
B12		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)fenil)tetrahidropirrolo[1,2- <i>c</i>]oxazol-3(1 <i>H</i>)-ona	Calculado 575,3 and 577,3, encontrado 575,9 and 577,9
B13		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(5-bromo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)tetrahidropirrolo[1,2- <i>c</i>]oxazol-3(1 <i>H</i>)-ona	Calculado 563,0 y 565,0 encontrado 563,1 y 565,1
B14		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,7 <i>a</i> -dihidropirrolo[1,2- <i>c</i>]oxazol-3(5 <i>H</i>)-ona	Calculado 517,0 encontrado 516,8

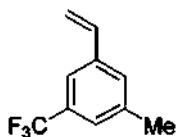


Calculado 519,0
encontrado 519

Esquema C



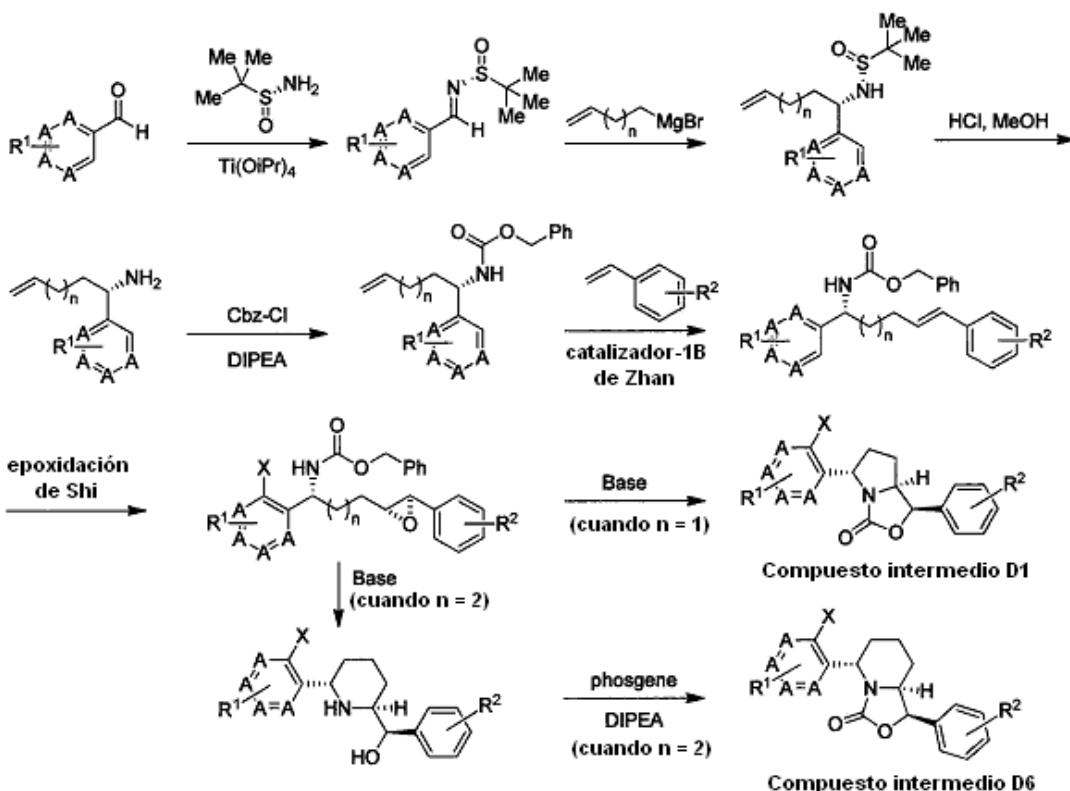
5 La preparación del Compuesto Intermedio C se realiza a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki de un bromuro y éster borónico para producir el producto deseado.



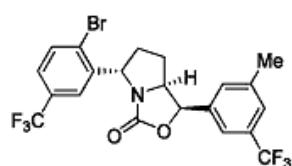
Compuesto Intermedio C

10 **1-etenil-3-metil-5-(trifluorometil)benceno**

15 A 1-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)benceno (500 mg, 2,51 mmol) se añadió THF (5 ml), fosfato potásico tribásico acuoso (2,0 M, 4,18 ml, 8,37 mmol), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (387 mg, 2,51 mmol), acetato de paladio (II) (47 mg, 0,209 mmol) y 1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno (99 mg, 0,209 mmol). El sistema se lavó abundantemente con gas nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se filtró y a continuación se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa para producir 1-etenil-3-metil-5-(trifluorometil)benceno (300 mg, 1,61 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (s, 1 H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (s, 1 H), 6,76 (m, 1H), 5,85 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,43 (s, 1 H).

Esquema D

La síntesis del Compuesto Intermedio D es a partir de un aldehído conocido o preparado que se condensa con un agente auxiliar de sulfinamida quiral. La reacción con un Grignard preparado y la desprotección posterior proporciona una amina de bencílica enantioenriquecida. La protección de la amina y la metástasis cruzada con un estireno conocido o preparado proporciona la olefina precursora para la epoxidación de Shi (Shi *et al.*, Chem. Rev., 2008, 108, 3958-3987). El ciclado mediado por base proporciona el Compuesto Intermedio D con diastereoselectividad elevada.

Compuesto Intermedio D1

10

(1*R*,5*S*,7*aS*)-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-1-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona**

- 15 **Etapa 1:** A un RBF de 250 ml se añadió (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (3,16 g, 26,1 mmol), 2-bromo-5-trifluorobenzaldehido (6,0 g, 23,7 mmol) y THF (20 ml). Se añadió etóxido de titanio(IV) (10,8 g, 47,4 mmol) gota a gota mediante una jeringa antes de calentar la reacción a 40 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se agitó con solución salina saturada durante 15 min y se filtró para retirar las sustancias sólidas. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró antes de purificar por cromatografía en columna para producir *N*-(E)-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]metiliden-2-metilpropano-2-sulfinamida (8,0 g, 22,5 mmol) en forma de un sólido cristalino incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 6,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,33 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (m, 1H).
- 20 **Etapa 2:** A un RBF de tres bocas de 100 ml equipado con barra de agitación y condensador se añadió Mg (exceso), yodo catalítico, THF (20 ml), seguido de 4-bromobut-1-eno (4,55 g, 33,7 mmol) en pequeños incrementos. La mezcla se calentó a 40 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el
- 25

reactivo de Grignard recién preparado se añadió mediante una jeringa en un RBF de 250 ml con *N*-(E)-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]metiliden]-2-metilpropano-2-sulfinamida (8,0 g, 22,5 mmol) en THF (100 ml). Despues de su finalización, la reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se repartió con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtra y se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir *N*-(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-il]-2-metil-propano-2-sulfinamida (6,0 g, 14,6 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,13 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,27 (s, 9H).

Etapa 3: A *N*-(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (6,0 g, 14,6 mmol) en metanol (80 ml) se añadió HCl (4 N en dioxanos, 25,5 ml, 102 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se repartió con acetato de etilo y se lavó con un 10 % de hidróxido potásico acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. (1S)-1-[2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-amina (4,4 g, 14,3 mmol) se obtuvo sin purificación adicional. MS ESI calculado para C₁₂H₁₄BrF₃N [M + H]⁺ 308,0 y 310,0, encontrado 308,0 y 310,0.

Etapa 4: A DIPEA (7,48 ml, 42,8 mmol) y (1S)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-amina (4,4 g, 14,3 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloroformiato de bencilo a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se interrumpió con agua. La fase orgánica se lavó con un 10 % de KOH acuoso y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y a continuación se purificaron por cromatografía en columna para producir {(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-il}carbamato de bencilo (5,8 g, 13,1 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (a, 5H), 7,1 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,3 (a, 1H), 5,15 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Etapa 5: A un RBF de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se añadió {(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-il}carbamato de bencilo (0,5 g, 1,13 mmol), 1-etenil-3-metil-5-(trifluorometil)benceno (421 mg, 2,26 mmol) y diclorometano (10 ml). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió dicloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden[2-(*i*-propoxi)-5-(*N,N*-dimetilaminosulfonil)fenil]metilenorutenio(II) (41 mg, 0,57 mmol) (catalizador de Zhan - 1B) antes de calentar a 60 °C durante 20 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en columna para producir {(1*R*,4*E*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-il}carbamato de bencilo (500 mg, 0,833 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (a, 5H), 6,4 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Etapa 6: A un RBF de 250 ml se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (28 mg, 0,083 mmol), D-Epoxona (215 mg, 0,833 mmol), {(1*R*,4*E*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-il}carbamato de bencilo (500 mg, 0,833 mmol) seguido de MeCN (7 ml) y EtOAc (6 ml). A la reacción a 0 °C se añadió decahidrato de tetraborato sódico (318 mg, 0,833 mmol) en una solución acuosa de dihidrato de sal disódica del ácido etilendiamintetraacético (0,4 mM, 7 ml). Una solución de carbonato potásico (1,51 g, 8,33 mmol) en agua (7 ml) y una solución de OXONE® (1,54 g, 2,50 mmol) en un dihidrato acuoso de sal disódica del ácido etilendiamintetraacético (0,4 mM, 7 ml) se añadieron de forma simultánea a la reacción a 0 °C durante el transcurso de dos horas. Se añadió una solución adicional de D-Epoxona (107 mg, 0,417 mmol) en MeCN (3 ml) mediante una bomba de jeringa durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir [(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-3-{(2*R*,3*R*)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]oxiran-2-il}propil]carbamato de bencilo (300 mg, 0,487 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38-7,42 (a, 5H), 5,47 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

Etapa 7: A [(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-3-{(2*R*,3*R*)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]oxiran-2-il}propil]carbamato de bencilo (100 mg, 0,162 mmol) en DMF (2 ml) se añadió LiHMDS (1,0 M, 0,324 ml, 0,324 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa para producir (1*R*,5*S*,7*a*S)-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-1-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona (75 mg, 0,148 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 6,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (m, 1H).

Los siguientes compuestos intermedios en la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con el Esquema D usando el procedimiento que se describe en la síntesis del Compuesto Intermedio D1 utilizando adheridos disponibles en el mercado o conocidos en la Etapa 1. Además de LiHMDS, una base alternativa que se puede usar en la Etapa 7 es DBU.

Tabla 2

Int	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta [M+H] ⁺ o RMN ¹ H
D2		(1R,5S,7aS)-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,75 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,07 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).
D3		(1R,5S,7aS)-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (m, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,09 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 5,33 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 1,53-1,66 (a, 2H), 1,38 (m, 1H).
D4		(1R,5S,7aS)-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-1-(3,5-diclorofenil)tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 5,98 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 5,32 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).
D5		(1R,5S,7aS)-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,06 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).
5			

Compuesto Intermedio D6

(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-3-ona

Etapa 1: A un RBF de tres bocas de 100 ml equipado con barra de agitación y condensador se añadió Mg (exceso), yodo catalítico, THF (20 ml), seguido de 5-bromopent-1-eno (1,93 g, 12,9 mmol) añadido en pequeños incrementos. La mezcla se calentó a 40 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el reactivo de Grignard recién preparado se añadió mediante una jeringa en un RBF de 250 ml con *N*-(E)-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]metiliden]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,3 g, 6,5 mmol) en THF (20 ml). Después de su finalización, la reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se repartió con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtra y se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir *N*-[(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,5 g, 3,5 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,22 (s, 9H).

Etapa 2: A *N*-[(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,5 g, 3,5 mmol) se añadió HCl (4 N en dioxanos, 6,16 ml, 24,6 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura

ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se repartió con acetato de etilo y se lavó con un 10 % de hidróxido potásico acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El (1S)-1-[2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-amina (1,11 g, 3,45 mmol) se obtuvo sin purificación adicional. MS ESI calculado para $C_{13}H_{16}BrF_3N$ [M + H]⁺ 322,0 y 324,0, encontrado 322,2 y 324,2.

5 **Etapa 3:** A DIPEA (1,81 ml, 10,3 mmol) y (1S)-1-[2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-amina (1,11 g, 3,45 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloroformiato de bencilo a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se interrumpió con agua. La fase orgánica se lavó un 10 % de KOH acuoso y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y a continuación se purificaron por cromatografía en columna hasta la {(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-il}carbamato de bencilo (1,5 g, 3,29 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,39-7,29 (a, 6H), 5,81 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,08 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,68 (m 1H), 1,59 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).

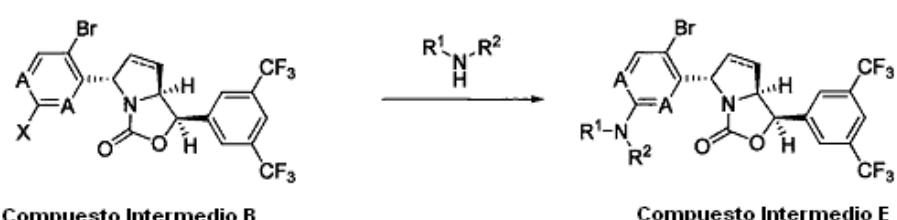
10 **Etapa 4:** A un RBF de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se añadió {(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-il}carbamato de bencilo (1,5 g, 3,29 mmol), 1-etenil-3,5-bis(trifluorometil)benceno (1,58 g, 6,57 mmol) y diclorometano (10 ml). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió dicloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden[2-(i-propoxi)-5-(N,N-dimetilaminosulfonil)fenil]metilenorutenio(II) (41 mg, 0,57 mmol) se añadió antes de calentar a 60 °C durante 20 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en columna para producir {(1R,5E)-6-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-il}carbamato de bencilo (2,0 g, 2,99 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).

15 **Etapa 5:** A un RBF de 250 ml se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (97 mg, 0,284 mmol), D-Epoxona (370 mg, 1,43 mmol), {(1R,5E)-6-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-il}carbamato de bencilo (1,9 g, 2,84 mmol) seguido de MeCN (15 ml) y EtOAc (20 ml). Se añadió decahidrato de tetraborato sódico (1,08 g, 2,84 mmol) en una solución acuosa de dihidrato de sal disódica del ácido etilendiaminatetraacético (0,4 mM, 7 ml) a la reacción a 0 °C. Una solución de carbonato potásico (3,93 g, 28,4 mmol) en agua (25 ml) y una solución de OXONE® (5,24 g, 8,53 mmol) en una solución acuosa de dihidrato de sal disódica del ácido etilendiaminatetraacético (0,4 mM, 25 ml) se añadieron de forma simultánea a la reacción a 0 °C durante el transcurso de dos horas. Una solución adicional de D-Epoxona (370 mg, 1,43 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió mediante una bomba de jeringa durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se concentró para producir un sólido de color blanco que se volvió a someter al procedimiento de reacción. El {(1S)-4-{(2S,3S)-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]oxiran-2-il}-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]butil}carbamato de bencilo (1,5 g, 2,19 mmol) se aisló por cromatografía en columna. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,78 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,82-1,65 (s a, 2H).

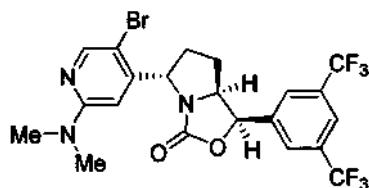
20 **Etapa 6:** Al {(1S)-4-{(2S,3S)-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]oxiran-2-il}-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]butil}carbamato de bencilo (500 mg, 0,731 mmol) en DMF (2 ml) se añadió DBU (111 mg, 0,731 mmol). El sistema se calentó a 125 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró al vacío. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para producir (*R*)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]{{(2S,6S)-6-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]piperidin-2-il}metanol (280 mg, 0,509 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,9 (s, 2H), 7,81 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,29 (m, 1H).

25 **Etapa 7:** A (*R*)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]{{(2S,6S)-6-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]piperidin-2-il}metanol (280 mg, 0,509 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0,9 ml, 0,509 mmol) y fosgeno (252 mg, 0,509 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de retirar el disolvente y la reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y KOH acuoso (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró antes de su purificación mediante TLC preparativa para producir (1R,5S,8aS)-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-1-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]hexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-3-ona (200 mg, 0,347 mmol). MS ESI calculado para $C_{22}H_{16}BrF_9NO_2$ [M + H]⁺ 576,0 y 578,0, encontrado 576,1 y 578,1.

Esquema E



55 La preparación del Compuesto Intermedio E se realiza a través de desplazamiento de un Compuesto Intermedio B/D funcionalizado de forma apropiada con una amina disponible en el mercado.

**Compuesto Intermedio E1**

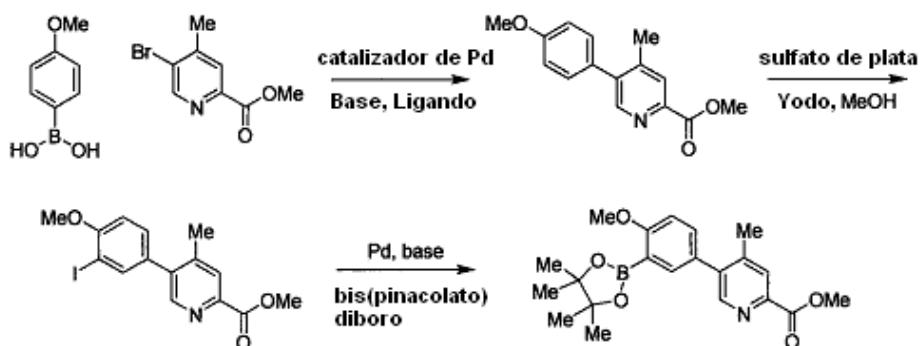
- 5 (1*R*,4*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[5-bromo-2-(dimetilamino)piridin-4-il]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona

Al Compuesto Intermedio B4 (130 mg, 0,245 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió dimetilamina (2,0 M, 3,7 ml, 7,4 mmol). El sistema se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C de radiación de microondas durante 1 hora. A continuación, la reacción se purificó directamente mediante HPLC para producir (1*R*,4*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[5-bromo-2-(dimetilamino)piridin-4-il]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (80 mg, 0,149 mmol). MS ESI calculado para $C_{21}H_{19}BrF_6N_3O_2$ [M + H]⁺ 538,0 y 540,0, encontrado 538,0 y 540,0.

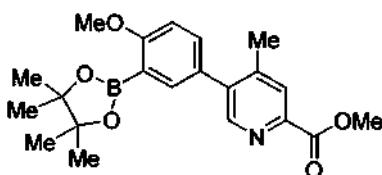
Los siguientes compuestos intermedios en la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con el Esquema E usando el procedimiento que se describe en la síntesis del Compuesto Intermedio E1.

Tabla 3

Int	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta [M+H] ⁺
E2		(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)piridin-2-il]tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona	Calculado 538,1 y 540,1, encontrado 538,0 y 540,0
E3		(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)piridin-2-il]-5,7a-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona	Calculado 536,0 y 538,0, 536,1 y 538,1
E4		(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[5-bromo-2-(dimetilamino)piridin-4-il]-5,7a-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona	Calculado 536,0 y 538,0, 536,2 y 538,2

Esquema F

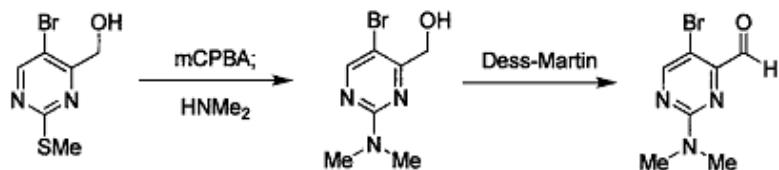
La preparación del Compuesto Intermedio F comienza con un acoplamiento de Suzuki de materiales de partida disponibles en el mercado. Una yodación seguida de una borilación de Miyaura proporciona el Compuesto 5 Intermedio F deseado de éster borónico.

**Compuesto Intermedio F****5-[4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-metilpiridin-2-carboxilato de metilo**

Etapa 1: A una solución de éster de metilo del ácido 5-bromo-4-metilpiridin-2-carboxílico (2,207 g, 9,59 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (1,604 g, 10,55 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (0,313 g, 0,480 mmol) en THF (30 ml) se añadió carbonato potásico (2,0 M en agua, 10,1 ml, 20,15 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 50 °C durante 1 hora y a 60 °C durante 5 horas. La reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna para producir 5-(4-metoxifenil)-4-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (2,47 g, 9,59 mmol) en forma de un sólido de color rosa. MS ESI calculado para $C_{15}H_{16}NO_3$ [M + H]⁺ 258,1, encontrado 258,1.

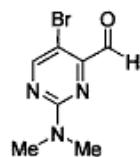
Etapa 2: Una suspensión de yodo (2,45 g, 9,66 mmol), sulfato de plata (3,01 g, 9,66 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-4-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (2,47 g, 9,59 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A continuación, se calentó a 36 °C durante 4 horas y a continuación a temperatura ambiente durante otras 16 horas. Se añadieron yodo (0,8 g, 3,15 mmol) y sulfato de plata (1 g, 3,2 mmol) adicionales y la reacción se calentó a 36 °C durante 3 horas. Las sustancias volátiles se retiraron y la reacción se diluyó con acetato de etilo y tiosulfato sódico acuoso. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y a continuación se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para producir 5-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (2,35 g, 6,12 mmol) en forma de un sólido de color blanco. MS ESI calculado para $C_{15}H_{15}INO_3$ [M + H]⁺ 384,0, encontrado 384,0.

Etapa 3: Una solución de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,368 g, 0,451 mmol), acetato potásico (1,34 g, 13,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,4 g, 5,50 mmol) y 5-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (1,73 g, 4,51 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó a 80 °C durante 80 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir 5-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (1,73 g, 4,51 mmol). MS ESI calculado para $C_{21}H_{26}BNO_5$ [M + H]⁺ 384,2, encontrado 384,2.

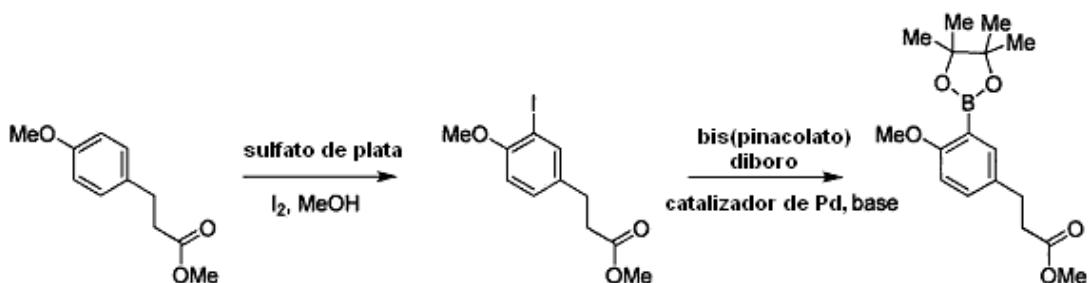
Esquema G

La preparación del Compuesto Intermedio G se realizó con oxidación de un metilsulfuro seguido de desplazamiento con dimetilamina. La oxidación posterior del alcohol proporciona el Compuesto Intermedio G de aldehído.

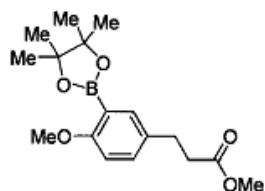
5

Compuesto Intermedio G**5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidin-4-carbaldehído**

- 10 **Etapa 1:** A [5-bromo-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]metanol (20 g, 85 mmol) en DCM (100 ml) se añadió *m*-CPBA (41,9 g, 187 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora antes de añadir dimetilamina (2,0 M, 213 ml, 425 mmol). Después de 2 horas, se añadió dimetilamina (2,0 M, 40 ml, 80 mmol) adicional y la reacción se agitó durante una noche. Las sustancias volátiles se retiraron y el aceite en bruto se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El [5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metanol (19 g, 82 mmol) se obtuvo en forma de un aceite en bruto. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,22 (s, 6H).
- 15 **Etapa 2:** A [5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metanol (19 g, 82 mmol) en DCM (10 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (41,7 g, 98 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una noche y la reacción se diluyó con hexanos, se filtró y se concentró antes de su purificación por cromatografía en columna para producir 5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidin-4-carbaldehído (10 g, 43,5 mmol). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,95 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 3,24 (s, 6H).
- 20

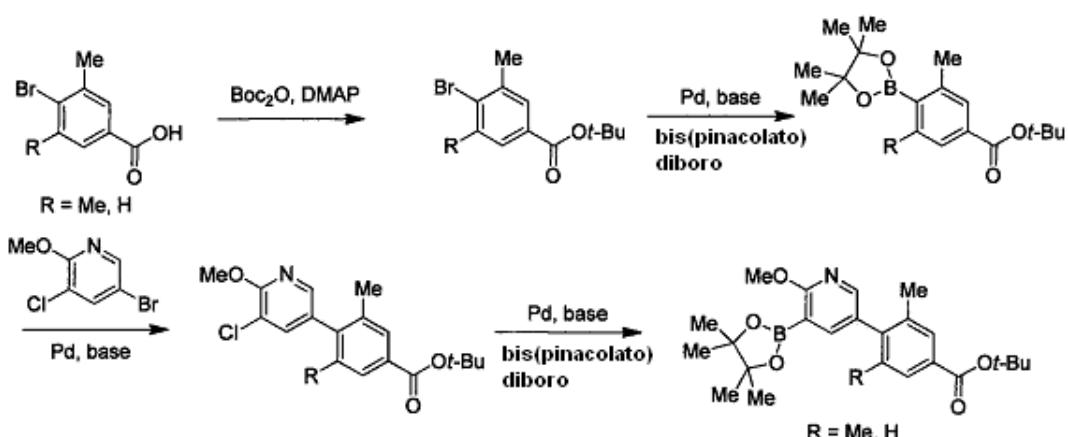
Esquema H

- 25 El Compuesto Intermedio H se preparó a través de yodación y posterior borilación de Miyaura a partir de materiales de partida disponibles en el mercado.

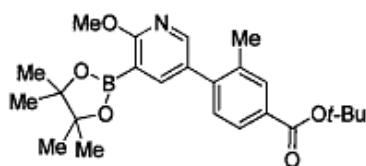
Compuesto Intermedio H

3-[4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo

- 5 **Etapa 1:** Un RBF de 5 l de 3 bocas equipado con agitador mecánico, termómetro y un burbujeador de nitrógeno, se cargó con éster de metilo del ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico (100 g, 515 mmol), sulfato de plata (161 g, 515 mmol) e yodo (131 g, 515 mmol) en metanol (2 l). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró a través de Solka-Floc® (lavado de acetato de etilo). El filtrado se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (4 l). La fase orgánica se lavó con agua, NaHSO₃ ac. saturado (50 ml) y solución salina saturada (50 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar a sequedad. La reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir 3-(3-yodo-4-metoxifenil)propanoato de metilo (155 g, 484 mmol) en forma de un aceite transparente. MS ESI calculado para C₁₁H₁₄O₃ [M + H]⁺ 321,0, encontrado 321,0.
- 10 **Etapa 2:** Un RBF de 12 l de 3 bocas equipado con agitador mecánico, termómetro, burbujeador de nitrógeno, condensador y embudo de adición, se cargó con 3-(3-yodo-4-metoxifenil)propanoato de metilo (155 g, 484 mmol), bis(pinacolato)diboro (154 g, 605 mmol) y acetato potásico (95 g, 48,4 mmol) en DMSO (3 l) y dioxano (0,9 l). El sistema se desgasificó tres veces con gas nitrógeno antes de la adición de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y que diclorometano (39,5 g, 48,4 mmol). El sistema se desgasificó tres veces y a continuación se calentó a 50 °C durante 1 hora. La temperatura se elevó a 80 °C y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (4 l) y se repartió con agua y a continuación con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir 3-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo (108,1 g, 338 mmol) en forma de un sólido de color castaño. MS ESI calculado para C₁₇H₂₆BO₅ [M + H]⁺ 321,2, encontrado 321,2.
- 15 **Etapa 3:** Un RBF de 12 l de 3 bocas equipado con agitador mecánico, termómetro, burbujeador de nitrógeno, condensador y embudo de adición, se cargó con 3-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo (108,1 g, 338 mmol), bis(pinacolato)diboro (154 g, 605 mmol) y acetato potásico (95 g, 48,4 mmol) en DMSO (3 l) y dioxano (0,9 l). El sistema se desgasificó tres veces con gas nitrógeno antes de la adición de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y que diclorometano (39,5 g, 48,4 mmol). El sistema se desgasificó tres veces y a continuación se calentó a 50 °C durante 1 hora. La temperatura se elevó a 80 °C y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (4 l) y se repartió con agua y a continuación con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir 3-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo (108,1 g, 338 mmol) en forma de un sólido de color castaño. MS ESI calculado para C₁₇H₂₆BO₅ [M + H]⁺ 321,2, encontrado 321,2.
- 20 **Etapa 4:** Un RBF de 12 l de 3 bocas equipado con agitador mecánico, termómetro, burbujeador de nitrógeno, condensador y embudo de adición, se cargó con 3-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo (108,1 g, 338 mmol), bis(pinacolato)diboro (154 g, 605 mmol) y acetato potásico (95 g, 48,4 mmol) en DMSO (3 l) y dioxano (0,9 l). El sistema se desgasificó tres veces con gas nitrógeno antes de la adición de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y que diclorometano (39,5 g, 48,4 mmol). El sistema se desgasificó tres veces y a continuación se calentó a 50 °C durante 1 hora. La temperatura se elevó a 80 °C y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (4 l) y se repartió con agua y a continuación con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir 3-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo (108,1 g, 338 mmol) en forma de un sólido de color castaño. MS ESI calculado para C₁₇H₂₆BO₅ [M + H]⁺ 321,2, encontrado 321,2.
- 25

Esquema I

- 30 La preparación del Compuesto Intermedio I comienza con la formación de un éster de terc-butilo que a continuación se somete a un acoplamiento de Miyaura para obtener el éster borónico correspondiente. El acoplamiento de Suzuki con 5-bromo-3-cloropiridina una disponible en el mercado proporciona el cloruro acoplado. Un segundo acoplamiento de Miyaura proporciona el Compuesto Intermedio I deseado de éster borónico.

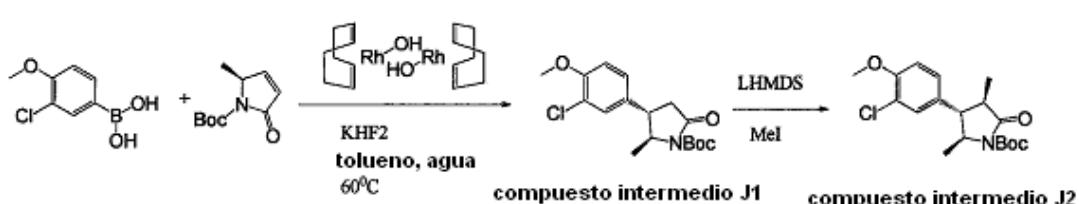


Compuesto Intermedio I

4-[6-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]-3-metilbenzoato de *terc*-butilo

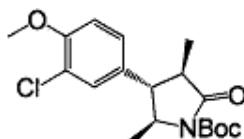
- 5 **Etapa 1:** A un RBF de 250 ml se añadió ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (10 g, 46,5 mmol), DMAP (8,52 g, 69,8 mmol) y alcohol *terc*-butílico (100 ml). El bicarbonato de di-*terc*-butilo (12,96 ml, 55,8 mmol) se añadió mediante una jeringa a la solución, lo que causó un burbujeo vigoroso, formación de espuma y la pérdida de una cierta parte de material. La mezcla de reacción restante se calentó a 70 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y las sustancias volátiles se retiraron a presión reducida. El material en bruto se diluyó con acetato de etilo:hexanos (1:4, 200 ml) y se lavó secuencialmente con un 5 % de KOH acuoso (200 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron antes de su purificación por cromatografía en columna. El 4-bromo-3-metilbenzoato de *terc*-butilo se aisló en forma de un aceite incoloro (7,2 g, 26,6 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).
- 10 **Etapa 2:** A un RBF de 250 ml se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (0,317 g, 0,487 mmol), 4-bromo-3-metilbenzoato de *terc*-butilo (6,6 g, 24,34 mmol), bis(pinacolato)diboro (7,42 g, 29,2 mmol), acetato potásico (5,97 g, 60,9 mmol) y dioxano (25 ml). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 125 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo:hexanos (1:9, 120 ml) y a continuación se lavó secuencialmente con agua (150 ml) y a continuación con solución salina saturada (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron antes de su purificación por cromatografía en columna. El 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *terc*-butilo se aisló en forma de un sólido cristalino (6,6 g, 14,5 mmol). RMN ¹H indicaba que puro era en aproximadamente un 70 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,8 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,39 (s, 12H).
- 15 **Etapa 3:** A un RBF de 250 ml se añadió 5-bromo-3-cloro-2-metoxipiridina (1,5 g), fosfato potásico tribásico (2,86 g, 13,5 mmol), aducto de bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (0,275 g, 6,74 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *terc*-butilo (2,27 g, 7,13 mmol), dioxano (50 ml) y agua (3 ml). El matraz se cerró herméticamente y se agitó a 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para producir 4-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo (2,0 g, 5,99 mmol). MS ESI calculado para C₁₈H₂₁ClNO₃ [M + H]⁺ 334,1, encontrado 334,0.
- 20 **Etapa 4:** A un RBF de 250 ml se añadió 4-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo (4,5 g, 13,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,85 g, 27,0 mmol), acetato potásico (3,97 g, 40,4 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (0,212 g, 0,27 mmol) seguido de dioxano anhídrico (50 ml). El sistema se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (3 x) y se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se filtró sobre Celite (lavado de acetato de etilo) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-[6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]-3-metilbenzoato de *terc*-butilo en forma de un sólido (4,3 g, 10,11 mmol). MS ESI calculado para C₂₄H₃₃BNO₅ [M + H]⁺ 426,2, encontrado 426,0.
- 25
- 30
- 35
- 40

Esquema J



El Compuesto Intermedio J1 se sintetizó mediante adición de Michael catalizada con rodio de los ácidos borónicos apropiados al derivado de pirrolinona conocido, 2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (Cuiper *et al.*, J. Org. Chem. 1999, 64, 2567-2570). El tratamiento de J1 con base fuerte, seguido de a tratamiento del enolato generado *in situ* con MeI proporcionó el compuesto intermedio J2. El enantiómero de J2 se sintetizó

siguiendo el mismo procedimiento partiendo de 2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo.



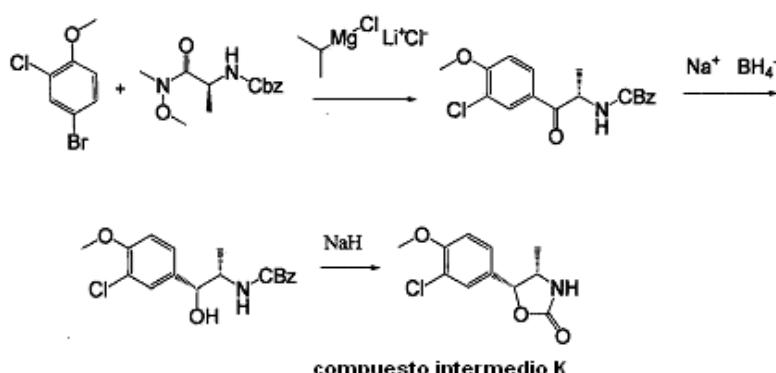
Compuesto Intermedio J2

5 **3-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2,4-dimetil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de (2S,3S,4R)-terc-butilo**

Etapa 1: A un RBF de 100 ml se añadieron ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (1,89 g, 10,14 mmol), 2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo (1 g, 5,07 mmol), dímero de hidroxi(ciclooctadieno)radioRodio(I) (0,116 g, 0,254 mmol), hidrogenofluoruro potásico (1,58 g, 20,28 mmol). La mezcla se desgasificó y se cargó de nuevo con N₂. A continuación se añadieron dioxano (45 ml) y agua (5 ml). La mezcla se desgasificó de nuevo y se cargó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. Se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un 30 % de EtOAc/Hexano para dar 3-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de (2S,3S)-terc-butilo (compuesto intermedio J1, 0,85 g) en forma de un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,20 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,41 (d, 3H).

Etapa 2: A una solución de 3-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de (2S,3S)-terc-butilo (compuesto intermedio J1, 0,85 g, 2,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió LiHMDS (2,5 ml, 2,5 mmol) a -78 °C. Despues de 30 mins, se añadió MeI (0,187 ml, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Se calentó hasta 0 °C durante 30 min y a continuación se calentó hasta TA durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con 2 ml de AcOH y 100 ml de NH₄Cl. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un 30 % de EtOAc/Hexano para dar 3-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-dimetil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de (2S,3S,4R)-terc-butilo (compuesto intermedio J2, 0,55 g, rendimiento de un 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,38 (d, 3H), 1,17 (d, 3H).

Esquema K



Compuesto Intermedio K

(4S,5R)-5-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metiloxazolidin-2-ona

Etapa 1. Una solución de 4-bromo-2-cloroanisol (3 g, 13,55 mmol) y (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamato de (*S*)-bencílo (3,79 g, 14,22 mmol) en THF (33,9 ml) se enfrió a -20 °C con hielo seco/acetona. A esta solución se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (22,9 ml, 29,8 mmol) a -20 °C gota a gota en atmósfera de N₂. Despues de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C y se metió lentamente en una mezcla agitada de hielo picado y 30 ml de HCl 1 N. La mezcla resultante se diluyó con 30 ml de solución salina saturada, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un 0-100 % de EtOAc en hexano para dar (1-(3-cloro-4-

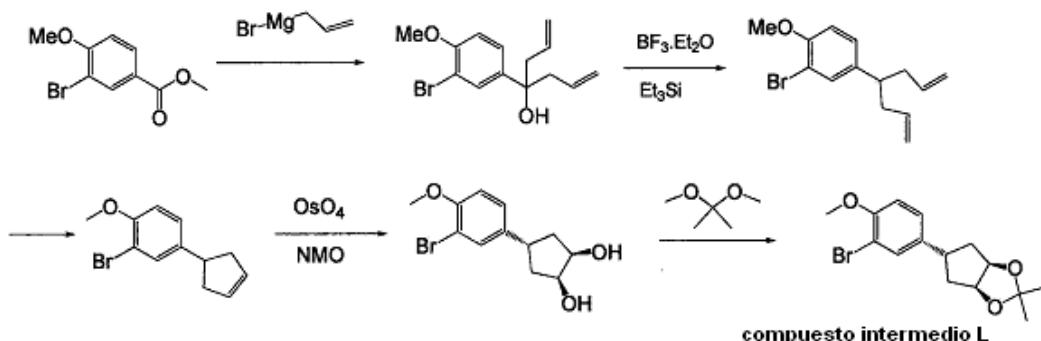
metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-bencilo (0,82 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,43 (d, 3H).

Etapa 2. A una solución de (1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-bencilo (0,81 g, 2,456 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se añadió NaBH₄ (0,139 g, 3,68 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a esa temperatura durante 0,5 h. La reacción se interrumpió con solución ac. saturada de NH₄Cl (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con un 40 % de EtOAc en hexano para dar dos isómeros. El isómero principal es el ((1R,2S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de bencilo (0,41 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,03 (a, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,01 (d, 3H).

Etapa 3. A una solución de ((1R,2S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de bencilo (0,24 g, 0,686 mmol) en THF (4,6 ml) se añadió NaH (0,036 g, 0,892 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. A continuación se interrumpió con HCl 1 N (1,5 ml). Esta mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso sat., agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para dar (4S,5R)-5-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metiloxazolidin-2-ona (compuesto intermedio K, 0,13 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,84 (a, 1H), 5,65 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 0,87 (d, 3H).

20

Esquema L



Compuesto Intermedio L

25 (3aR,5s,6aS)-5-(3-bromo-4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol

Etapa 1: A un RBF de 250 ml se añadió 3-bromo-4-metoxibenzoato de metilo (4,0 g, 16,3 mmol). El matraz se lavó abundantemente con N₂. Se añadió THF (60 ml), seguido de bromuro de alilmagnesio (39,2 ml, 39,2 mmol, 1,0 M en éter) a 0 °C mediante una jeringa durante 10 mins. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 hrs. Se interrumpió mediante la adición de 50 ml de NH₄Cl sat. a 0 °C and 100 ml de agua. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las sustancias orgánicas se lavaron con 100 ml de solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 4-(3-bromo-4-metoxifenil)hepta-1,6-dien-4-ol (5,0 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,63 (m, 2H), 5,12 (d, 4H), 3,93 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,53 (m, 2H).

30 **Etapa 2:** A un RBF de 250 ml se añadieron 4-(3-bromo-4-metoxifenil)hepta-1,6-dien-4-ol (4,85 g, 16,32 mmol), trietilsilano (5,21 ml, 32,6 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml). El matraz se lavó abundantemente con N₂. se añadió BF₃.Et₂O (2,275 ml, 17,95 mmol) mediante una jeringa a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 1 h que a continuación se permitió que se calentara a 0 °C brevemente. Se añadieron 50 ml de KOH al 10 % a 0 °C y la mezcla de reacción se extrajo con 50 ml de EtOAc/Hexano (1:1). Los extractos orgánicos se lavaron con 30 ml de solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un 10 % de EtOAc/Hexano para dar 2-bromo-4-(hepta-1,6-dien-4-il)-1-metoxibenceno (3,6 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,66 (m, 2H), 4,99 (d, 4H), 3,91 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,33 (m, 2H).

35 **Etapa 3:** A una solución de 2-bromo-4-(hepta-1,6-dien-4-il)-1-metoxibenceno (2,0 g, 7,11 mmol) en DCM (36 ml) se añadió catalizador de Zhan (47 mg). La mezcla se lavó abundantemente con N₂ y se calentó a refluxo a 45 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un 10 % de EtOAc/isohexano para dar 2-bromo-4-(ciclopent-3-en-1-il)-1-metoxibenceno (1,9 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,40 (m, 2H).

50

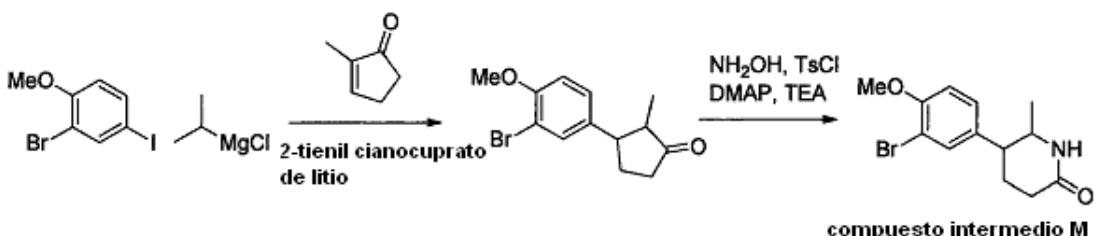
5 **Etapa 4:** A un RBF de 100 ml se añadieron 2-bromo-4-(ciclopent-3-en-1-il)-1-metoxibenceno (1,9 g, 7,51 mmol), NMO (2,64 g, 22,5 mmol), tetraóxido de osmio (0,942 ml, 0,075 mmol, 2,5 % en t-BuOH), t-butanol (13 ml) y agua (13 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante el fin de semana. Las sustancias volátiles se retiraron. El material en bruto material se disolvió en 100 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml de agua. Las sustancias orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un 80 % de EtOAc en hexano para dar 4-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopentano-1,2-diol (1,7 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,46 (a, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

10 **Etapa 5:** A una solución de 4-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopentano-1,2-diol (2,0 g, 6,97 mmol) en acetona (50 ml) se añadió 2,2-dimetoxipropano (2,56 ml, 20,90 mmol) a 0 °C seguido de adición de ácido metanosulfónico (0,167 g, 1,74 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío. Al residuo se añadió NaHCO₃ acuoso y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un 15 % de EtOAc en hexano para dar el compuesto intermedio L (1,7 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,43 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,76 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 2,20 (dd, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

15

20

Esquema M



25 **Compuesto Intermedio M**

El Compuesto Intermedio M se sintetizó mediante adición de Michael del reactivo de cuprato de arilo apropiado a 2-metilciclopent-2-enona, seguido de una transposición de Beckmann.

30 **Etapa 1:** A un RBF de 100 ml se añadió 2-bromo-4-yodo-1-metoxibenceno (0,59 g, 1,87 mmol) y se añadieron 10 ml de THF. iPrMgCl (0,94 ml, 1,89 mmol, solución de THF 2 M) a 0 °C mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución de 2-tenil cianocuprato de litio (7,5 ml, 1,87 mmol) en THF, seguido de 2-metilciclopent-2-enona (150 mg, 1,56 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se dejó calentar y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de EtOAc/hexano (1:1), se lavó con 30 ml de HCl 1 N, a continuación con 20 ml de solución salina saturada. Las sustancias orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 135 mg de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilciclopentanona como una mezcla de dos diastereómeros a una proporción de 1,6:1. RMN ¹H para el diastereómero principal (500 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,2-2,6 (m, 5H), 0,83 (d, J = 7,6 Hz, 3H). RMN ¹H para el diastereómero secundario (500 MHz, CDCl₃): δ 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,2-2,6 (m, 5H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

35 **Etapa 2:** A un vial se añadieron 3-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilciclopentanona (135 mg, 0,57 mmol), NH₂OH (94 mg, 1,43 mmol) y 3 ml de EtOH. La mezcla de reacción resultante se agitó a 75 °C durante 2 h. Las sustancias volátiles se retiraron y el residuo resultante se diluyó con 20 ml de EtOAc, se lavó con 20 ml de solución acuosa sat. de Na₂CO₃ y a continuación con 10 ml de solución salina saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en 3 ml de DCM y se transfirió a un vial. A este vial se añadieron tosil-Cl (109 mg, 0,57 mmol), DMAP (catalítico) si TEA (0,13 ml, 0,95 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 2 h. Las sustancias volátiles se retiraron. Al material restante se añadió ácido acético (3,0 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante una noche. Las sustancias volátiles se retiraron. El material en bruto se diluyó con 20 ml de EtOAc, se lavó con 20 ml de solución acuosa sat. de Na₂CO₃, a continuación con 10 ml de solución salina saturada. Las sustancias orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en HPLC de fase inversa eluyendo con disolventes en gradiente de acetonitriloagua (modificado con un 0,05 % de TFA) para dar 72 mg de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilciclopentanona (compuesto intermedio M) en forma de una mezcla de isómeros cis y trans. MS ESI calculado para C₁₃H₁₆BrNO₂ [M + H]⁺ 298,0 y 300,20, encontrado

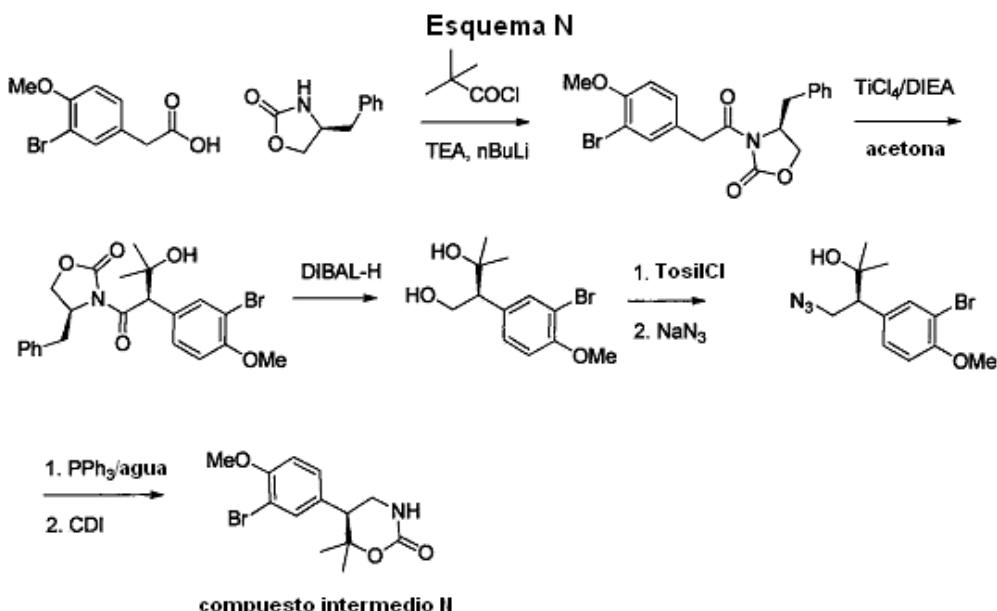
40

45

50

55

298,1 y 300,1.



5 Compuesto Intermedio N

(S)-5-(3-bromo-4-metoxifenil)-6,6-dimetil-1,3-oxazinan-2-ona

Etapa 1: A una solución agitada de ácido 2-(3-bromo-4-metoxifenil)acético (5 g, 20,40 mmol) en 60 ml de THF se añadió TEA (3,13 ml, 22,44 mmol) y a continuación cloruro de pivalóilo (2,64 ml, 21,42 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 mins. El baño de hielo se reemplazó con un baño de hielo seco y acetona. A un matraz de fondo redondo separado se añadió (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (3,62 g, 20,4 mmol) y 50 ml de THF. A esta solución se añadió n-BuLi (12,8 ml, 20,4 mmol, 1,6 M en hexano) gota a gota mediante una jeringa a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó -78 °C durante 5 mins. Esta solución se transfirió al matraz previo a través de transferencia canular. Después de la transferencia, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 mins y se dejó calentar hasta ta. Se interrumpió mediante la adición de 100 ml de solución salina saturada y 100 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con 200 ml de un 30 % de EtOAc en hexano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna CombiFlash sobre gel de sílice empaquetada previamente eluyendo con un 5 % a un 35 % de EtOAc en hexano para dar 5,7 g del producto deseado en forma de un material disco de color incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (s, 1H), 7,3 (m, 4H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,71 (a, 1H), 4,1-4,3 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,31 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 9,8, 13,2 Hz, 1H).

Etapa 2: A un matraz de fondo redondo se añadieron 10 ml de DCM y (S)-4-bencil-3-(2-(3-bromo-4-metoxifenil)acetil)oxazolidin-2-ona (1,0 g, 2,47 mmol). Se añadió TiCl₄ (2,6 ml, 2,60 mmol, solución de DCM 1 M) a 0 °C. Despues de agitar a 0 °C durante 5 mins, se añadió DIEA (0,45 ml, 2,6 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 mins. Se añadió acetona (0,27 ml, 3,71 mmol) seguido de más TiCl₄ (2,6 ml, 2,6 mmol, solución de DCM 1 M). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se interrumpió mediante la adición de 80 ml de solución acuosa sat. de NH₄Cl. La mezcla de reacción resultante se extrajo con 120 ml de EtOAc/hexano (1:1). Las sustancias orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna CombiFlash sobre gel de sílice empaquetada previamente, eluyendo con un 5 % a un 40 % de EtOAc en hexano para dar 1,1 g del producto deseado en forma de un material viscoso. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 6H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,43 (dd, J = 3,4,13,3 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 9,9, 13,3 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

Etapa 3: A una solución de (S)-4-bencil-3-((R)-2-(3-bromo-4-metoxifenil)-3-hidroxi-3-metilbutanoil)oxazolidin-2-ona (540 mg, 1,17 mmol) en 10 ml de THF se añadió una solución de DIBAL-H (3,5 ml, 3,50 mmol, solución de tolueno 1 M) mediante una jeringa a 0 °C. Despues de agitar a 0 °C durante 20 mins, se añadió más DIBAL-H (1,0 ml, 1,0 mmol). Despues de agitar a 0 °C durante 10 mins, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de EtOAc y a continuación con 10 ml de HCl 3 N. Despues de agitar a 0 °C durante 15 mins, la reacción se diluyó con 30 ml de EtOAc/hexano (1:1) y 30 ml de agua. Las fases se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con 20 ml de solución acuosa de KOH al 10 %, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna CombiFlash empaquetada previamente y eluyendo con un 5 % a un 40 % de EtOAc en hexano para dar 185 mg de material viscoso. La RMN indicaba que

es una mezcla del producto deseado y el agente auxiliar quiral. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 2,1, 8,3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Etapa 4: A una solución de (S)-2-(3-bromo-4-metoxifenil)-3-metilbutano-1,3-diol (115 mg, 0,40 mmol) en 2 ml de DCM se añadieron DMAP (catalítico), DIEA (0,21 ml, 1,29 mmol) y cloruro de tosilo (106 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 40 °C durante una noche. Se diluyó con 20 ml de EtOAc y se lavó con 20 ml de agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía para dar 132 mg del producto de tosilato. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 2,0, 8,6$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J = 4,9, 10,0$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,9 (m, 1 H), 2,48 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

Etapa 5: A una solución de (S)-2-(3-bromo-4-metoxifenil)-3-hidroxi-3-metilbutil 4-metilbencenosulfonato (58 mg, 0,13 mmol) en 2 ml de DMF se añadió NaN_3 (34 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante una noche y a continuación se diluyó con 10 ml de EtOAc/hexano (1:1) y 10 ml de agua. Las fases se separaron. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna CombiFlash sobre gel de sílice empaquetada previamente, eluyendo con hexano a un 40 % de EtOAc en hexano para dar 38 mg del producto deseado. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,49 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 2,1, 8,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

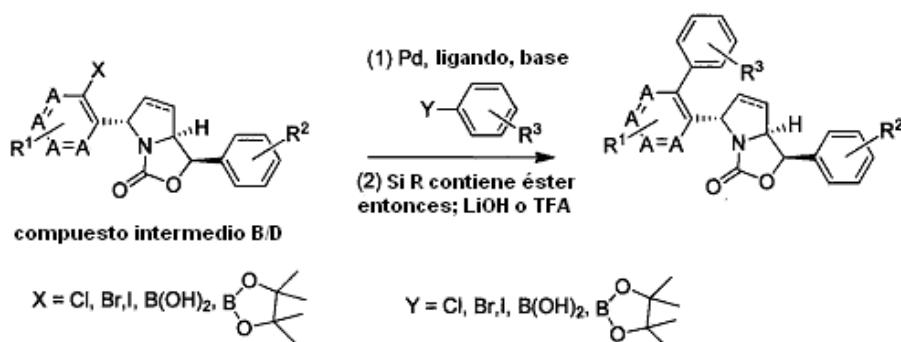
Etapa 6: A un matraz de fondo redondo de 25 ml que contenía (S)-4-azido-3-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilbutan-2-ol (38 mg, 0,12 mmol) se añadieron PPh_3 (48 mg, 0,18 mmol), THF (2 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío. Al residuo se añadieron 2 ml de THF, DIEA (0,063 ml, 0,36 mmol) y CDI (39 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 3 h. A continuación se diluyó con 10 ml de NH_4Cl saturado y se extrajo con 15 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna CombiFlash sobre gel de sílice empaquetada previamente que se eluyó con EtOAc para dar 30 mg del producto deseado (compuesto intermedio N). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,41 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,46 (a, 1H), 3,0 (a, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Ejemplos - Esquemas de Síntesis General

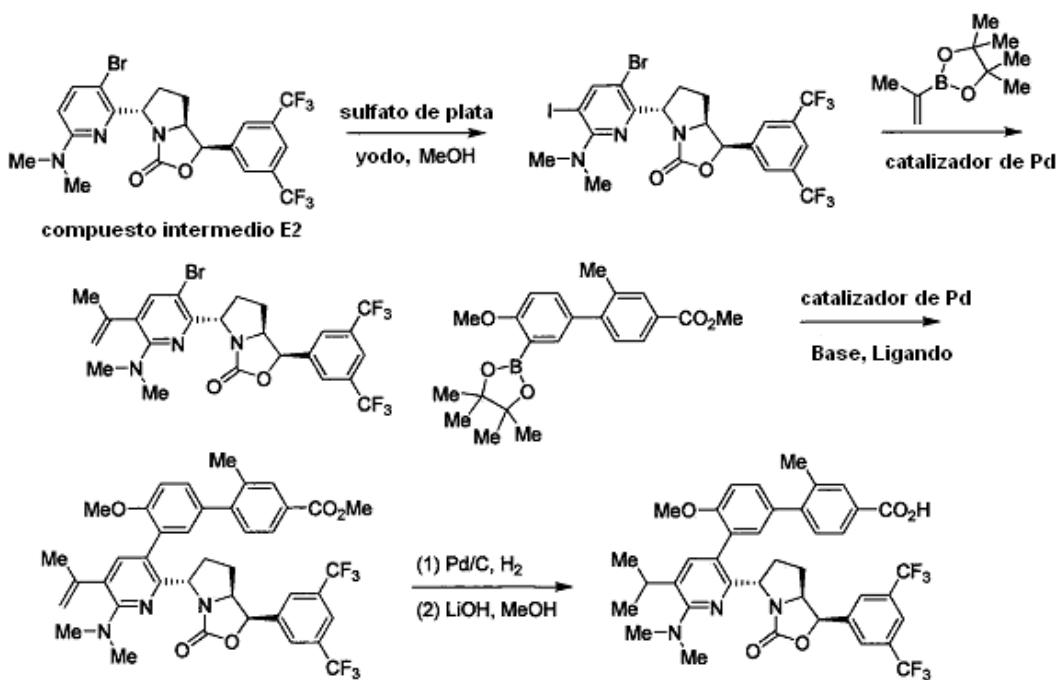
Los compuestos de Fórmula I y Fórmula la se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas generales que se describen a continuación. A continuación se presentan las síntesis de los ejemplos representativos. Los materiales de partida en los esquemas están disponibles en el mercado o los sintetiza fácilmente una persona experta en la materia.

Los esquemas y ejemplos son ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes de la invención.

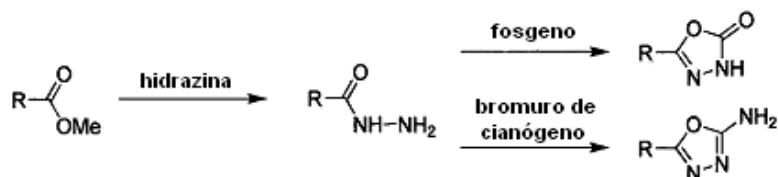
Esquema 1



En el Esquema 1, A es CH o N, en el que el H de CH puede estar sustituido. De acuerdo con el Esquema 1, una reacción de acoplamiento cruzado entre el Compuesto Intermedio B, D o E y un ácido/éster borónico funcionalizado apropiadamente proporciona los compuestos de fórmula general I e la. En casos en los que está presente un grupo éster en el compuesto final, una saponificación o hidrólisis se puede realizar posteriormente para generar el ácido. En casos en los que está presente un grupo protector, tal como acetonida o Boc, también puede ser necesaria una etapa de desprotección.

Esquema 2

De acuerdo con el Esquema 2, el Compuesto Intermedio E se transforma en un yoduro que se somete a una reacción de Suzuki selectiva para instalar un grupo isopropenilo. Una segunda reacción de Suzuki del bromuro con un éster borónico conocido completa el esqueleto de carbono de la molécula. Una reducción y saponificación proporciona un compuesto de la fórmula general (I).

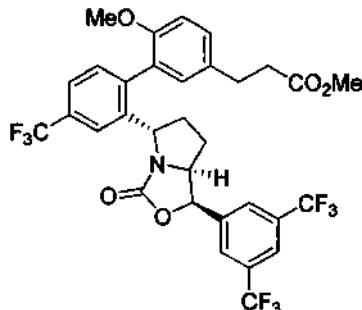
Esquema 3

- 10 De acuerdo con el Esquema 3, un compuesto la fórmula general (I) que contiene un resto de éster se puede transformar adicionalmente en una 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona o en un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-amina a través de una etapa de dos secuencias.

Ejemplos

- 15 Los siguientes esquemas no limitantes y ejemplos se proporcionan de modo que la invención se observara y entenderá más completamente. Los materiales de partida se preparan usando procedimientos conocidos o como se muestra a continuación.

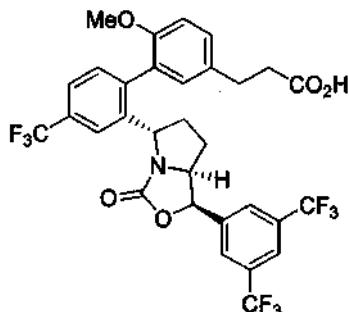
Ejemplo 1



5 3-[2'-(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanoato de metilo (Esquema 1)

Al Compuesto Intermedio B2 (30 mg, 0,044 mmol) se añadieron THF (2 ml), agua (0,1 ml), fosfato potásico tribásico (45,3 mg, 0,213 mmol), 3-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo (51,3 mg, 0,16 mmol) (Compuesto Intermedio H), acetato de paladio (II) (1,2 mg, 5,34 mmol) y 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno (2,53 mg, 5,34 μ mol). El sistema se lavó abundantemente con gas nitrógeno y se calentó a 62 °C durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo:hexanos (1:2, 10 ml) y se repartió con agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir 3-[2'-(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanoato de metilo (27 mg, 0,04 mmol). La RMN 1 H indicaba que este compuesto existe como un par de rotámeros en una proporción de 1,2:1. RMN 1 H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,75 (s, 1H, rotámero principal), 7,73 (s, 1H, rotámero secundario) 7,6 (m, 1H) 6,8-7,3 (m, 4H), 6,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H, rotámero principal), 6,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H, rotámero principal), 6,01 (d, 1H, rotámero secundario), 5,12 (m, 1H, rotámero principal), 4,98 (m, 1H, rotámero secundario), 4,1 (m, 1H), 3,84 (s, 3H, rotámero principal), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H) 3,62 (s, 3H, rotámero secundario), 2,9 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 0,9 -1,7 (m, 4H). MS ESI calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{F}_9\text{NO}_5$ [M + H] $^+$ 676,2, encontrado 676,4, RTA (95 % de HS): 296 nM.

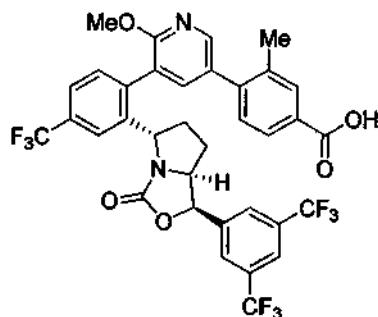
Ejemplo 2



25 25 Ácido 3-[2'-(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanoico (Esquema 1)

A 3-[2'-(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanoato de metilo (20 mg, 0,03 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron hidróxido de litio-monohidrato (6,21 mg, 0,148 mmol) y peróxido de hidrógeno (30 %, 33,6 mg, 0,296 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Despues de su finalización la reacción se diluyó con agua (10 ml) y se añadió Na_2SO_3 sólido para inactivar el peróxido de hidrógeno. La solución se acidificó con HCl acuoso (1 M) y se repartió con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró antes de su purificación por HPLC de fase inversa para producir ácido 3-[2'-(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanoico (9 mg, 0,014 mmol). La RMN 1 H indicaba que este compuesto existe como un par de rotámeros en una proporción de 3:1. RMN 1 H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,75 (s, 1H, rotámero secundario), 7,73 (s, 1H, rotámero principal) 7,6 (m, 1H) 6,9-7,4 (m, 4H), 6,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H, rotámero principal), 5,15 (t, 1H, rotámero secundario) 5,06 (t, J = 8,2 Hz, 1H, rotámero principal), 4,6 (m, 1H, rotámero principal) 4,45 (m, 1H, rotámero secundario), 4,98 (m, 1H, rotámero secundario), 4,1 (m, 1H), 3,85 (s, 3H, rotámero secundario), 3,69 (s, 3H, rotámero principal), 2,4-3,1 (m, 4H), 0,9 -1,9 (m, 4H). MS ESI calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{F}_9\text{NO}_5$ [M + H] $^+$ 662,2, encontrado 662,3, RTA (95 % de HS): 128 nM.

Ejemplo 3

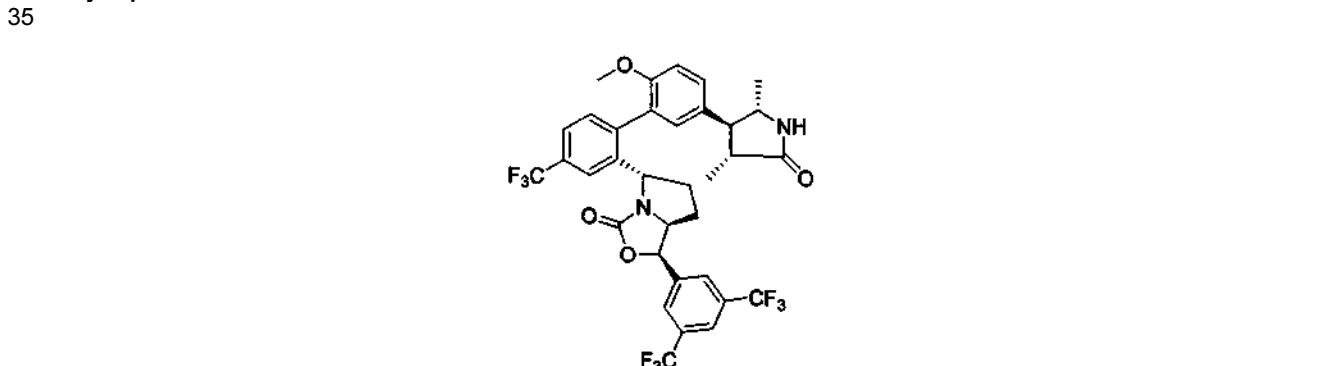


5 Ácido 4-{5-[2-((1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-*i*l}-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-*i*l)-3-metilbenzoico (Esquema 1)

10 **Etapa 1:** A una solución del Compuesto Intermedio B2 (4,4 g, 7,83 mmol) en dioxano (50 ml) y agua (5 ml) se añadió el Compuesto Intermedio I (3,66 g, 8,61 mmol), fosfato potásico (4,98 g, 23,5 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (0,255 g, 0,39 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para producir 4-{5-[2-((1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-*i*l}-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-*i*l)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo (4,5 g, 5,77 mmol). MS ESI calculado para C₃₉H₃₃F₉N₂O₅ [M + H]⁺ 781,2, encontrado 781,2.

15 **Etapa 2:** A 4-{5-[2-((1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-*i*l}-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-*i*l)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo (1 g, 1,28 mmol) se añadió diclorometano:TFA (9:1, 10 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Despues de su finalización el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió de nuevo en acetonitrilo para purificación directa por HPLC de fase inversa para producir ácido 4-{5-[2-((1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-*i*l}-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-*i*l)-3-metilbenzoico (0,674 g, 0,931 mmol). La RMN ¹H indicaba que este compuesto existe como un par de rotámeros en una proporción de 1,2:1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1 H), 8,04 (m, 4H, los picos se superponen para los dos rotámeros), 7,90 (s, 1 H), 7,84 (s, 2H, rotámero secundario), 7,83 (s, 2H, rotámero principal), 7,75 (s, 1H, rotámero principal), 7,67 (s, 1H, rotámero secundario), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1 H, rotámero principal), 7,42 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H, rotámero principal), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H, rotámero secundario), 6,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H, rotámero secundario), 6,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H, rotámero principal), 5,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H, rotámero principal), 4,95 (t, J = 7,9 Hz, 1H, rotámero secundario), 4,62 (m, 1H, rotámero secundario), 4,51 (m, 1H, rotámero principal), 4,12 (s, 3H, rotámero secundario), 3,94 (s, 3H, rotámero secundario), 2,45 (s, 3H, rotámero secundario), 2,45 (s, 3H, rotámero principal), 2,37 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 1,1 (m, 2H). MS ESI calculado para C₃₅H₂₆F₉N₂O₅ [M + H]⁺ 725,2, encontrado 725,0, RTA (95 % de HS): 53,18 nM.

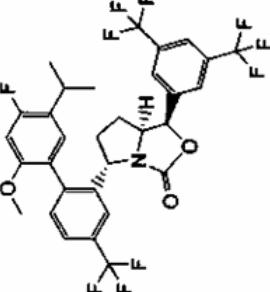
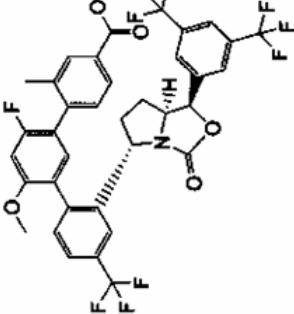
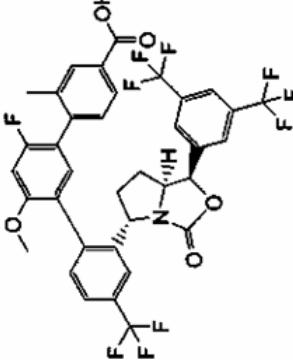
Ejemplo 4

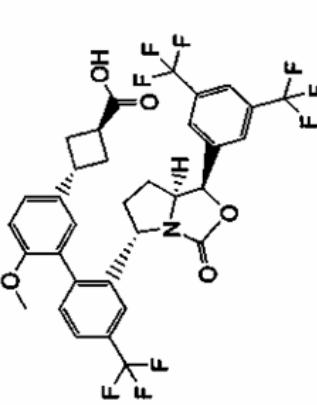
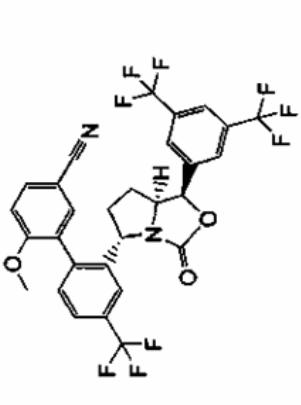
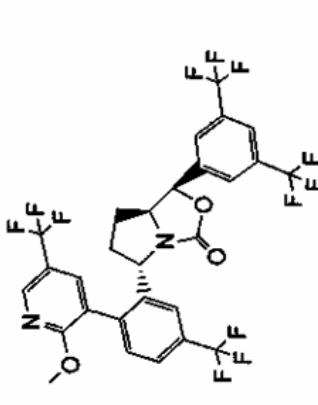


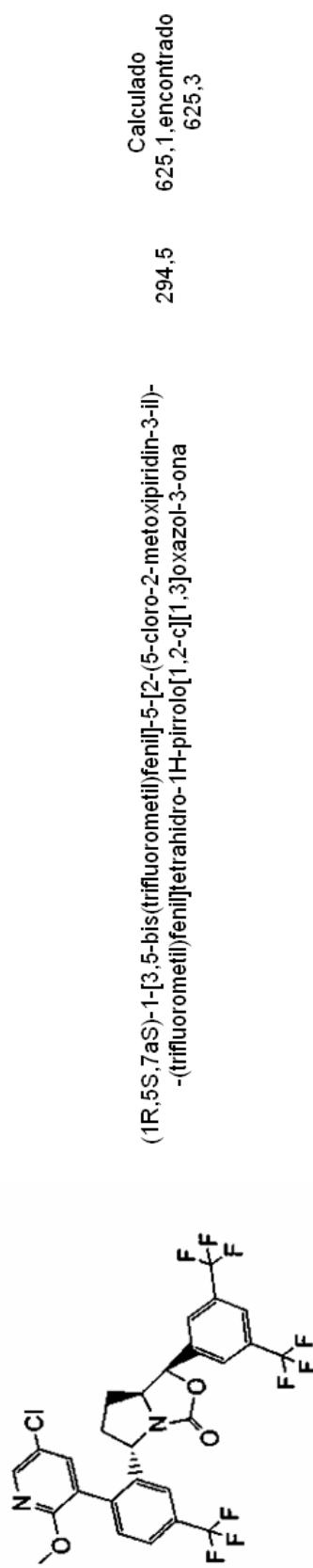
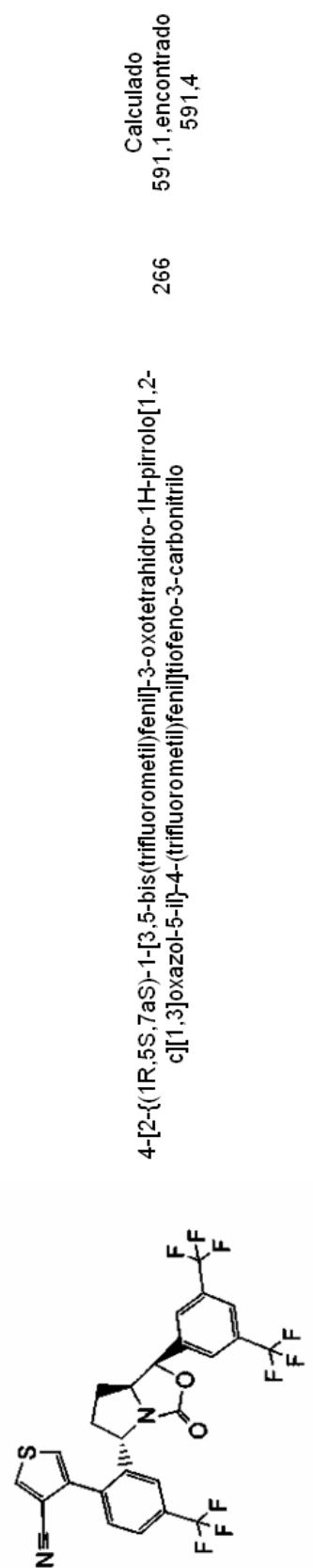
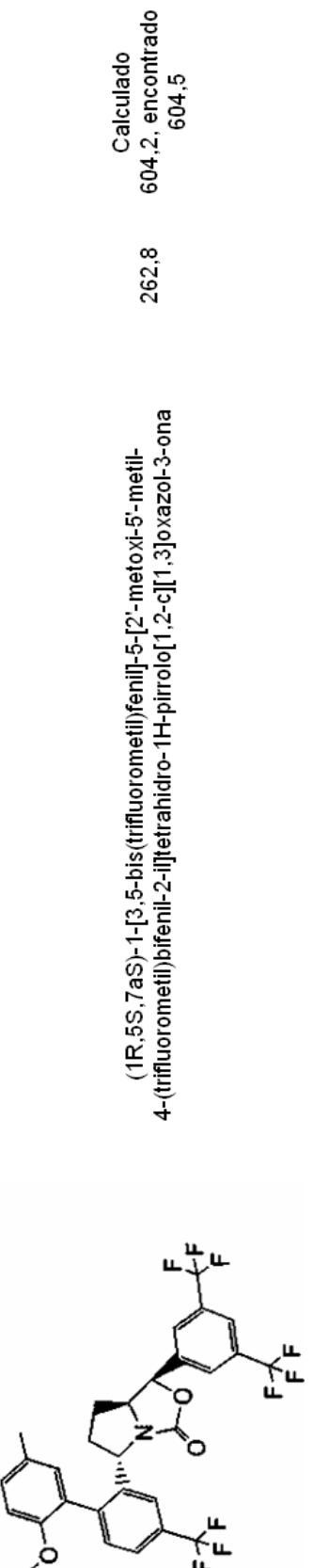
(1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-{5'-((2*S*,3*S*,4*R*)-2,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-*i*l)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-*i*l}tetrahidropirrolo[1,2-*c*]oxazol-3(1*H*)ona (Esquema 1)

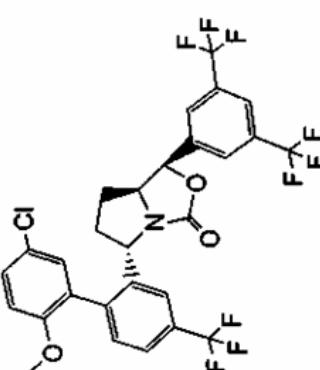
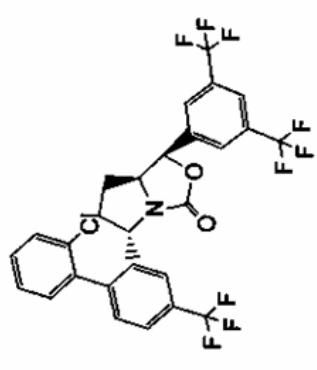
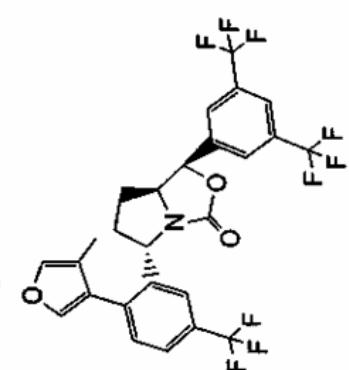
- A un tubo para microondas de 10 ml se añadió (1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)tetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-ona (compuesto intermedio B3, 70 mg, 0,115 mmol), compuesto intermedio J2 (37 mg, 0,104 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2'4'6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (Precatalizador de Xphos) (9 mg, 0,021 mmol), fosfato potásico (33 mg, 0,157 mmol), dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó con N₂ y se calentó a 110 °C durante 3 h. Se enfrió a t a y se diluyó con EtOAc (3 ml). La mezcla se lavó con agua y solución salina saturada que a continuación se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa. La fracción del producto se concentró y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró para dar el producto protegido con Boc. Se disolvió en 0,5 ml de DCM y se trató con 1 ml de TFA a t a durante 10 mins. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para dar el compuesto del título (40 mg) en forma de un polvo de color blanco. MS ESI calculado para C₃₄H₂₉F₉N₂O₄ [M + H]⁺ 701,0, encontrado 701,2, RTA (95 % de HS): 398 nM.
- 5 Los siguientes compuestos en la tabla 4 se prepararon de acuerdo con el esquema general 1 usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, 2 3 y 4, utilizando haluro o ácidos/ésteres borónicos disponibles en el mercado. En la etapa 1, se puede usar el compuesto intermedio B/D/E. En los casos en los que esté presente un resto de éster, la saponificación o hidrólisis se puede realizar usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 2 o 3.
- 10
- 15

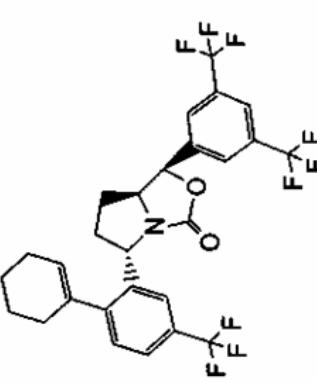
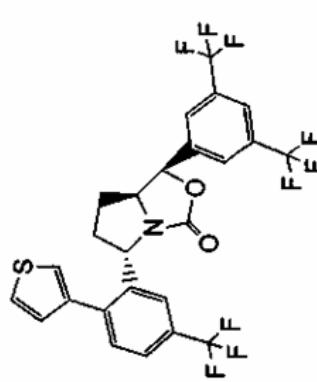
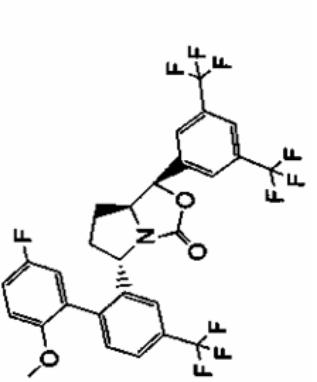
Tabla 4
Nombre IUPAC

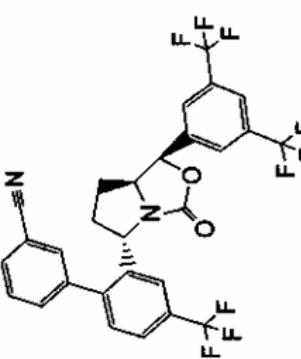
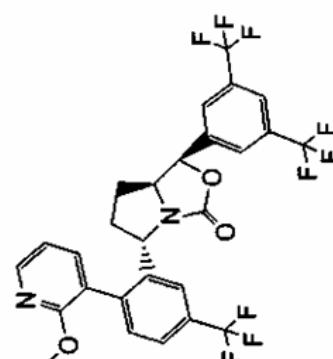
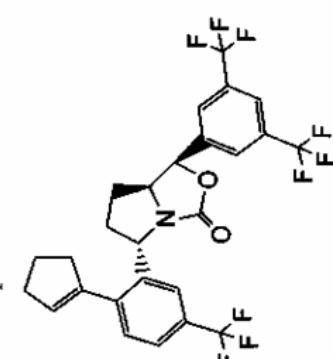
Ej	Estructura	Cl ₅₀ (n M)	Masa Exacta [M+H] ⁺
5		84,92	Calculado 650,2, encontrado 650,3
6		64,1	Calculado 756,2, encontrado 756,4
7		53,7	Calculado 742,2, encontrado 742,4

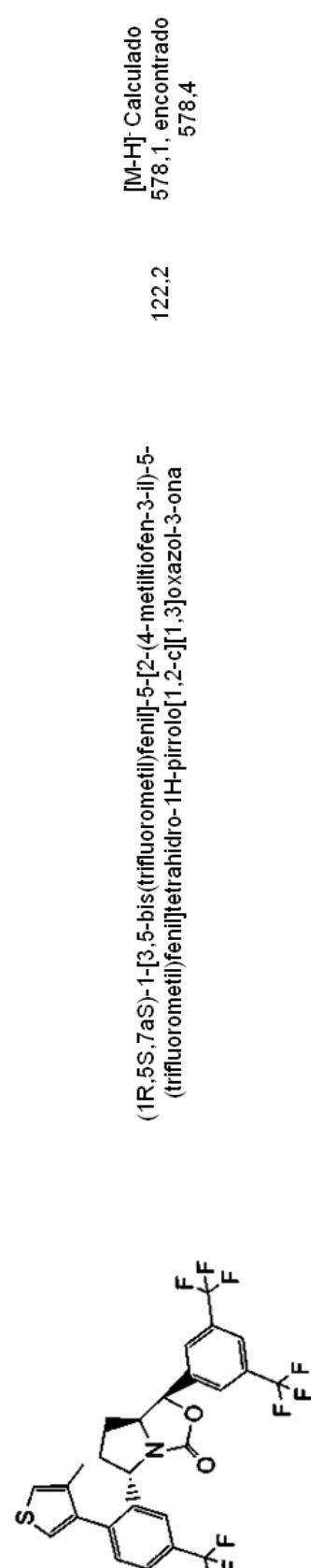
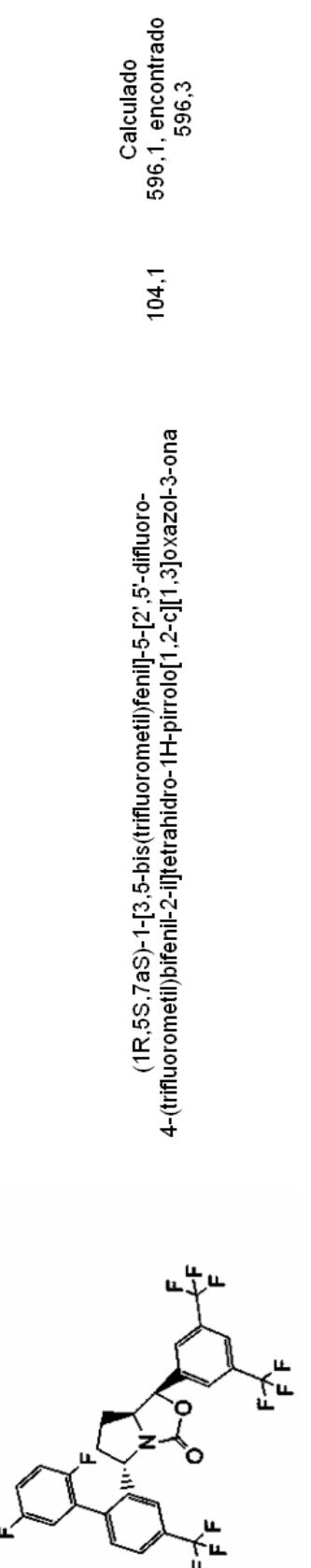
8	 <p>ácido terfenil-4-carboxílico ácido trans-3-[2'-(1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>a</i><i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1<i>H</i>-pirrol[1,2-<i>c</i>][1,3]oxazol-5-yl]-6-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-3-ylciclobutanocarboxílico</p>	96,54	Calcularido 688,2, encontrado 688,3
9	 <p>2'-(1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>a</i><i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1<i>H</i>-pirrol[1,2-<i>c</i>][1,3]oxazol-5-yl]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-carbonitrilo</p>	224,2	Calcularido 615,1, encontrado 615,4
10	 <p>(1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>a</i><i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-<i>S</i>-2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-yl]-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1<i>H</i>-pirrol[1,2-<i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona</p>	371,4	Calcularido 659,1, encontrado 659,5

 <p>11</p>	<p>(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-(5-chloro-2-metoxyisopropylidin-3-yl)-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona</p> <p>Calculado 625,1, encontrado 625,3</p>	<p>294,5</p>
 <p>12</p>	<p>4-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]thiophene-3-carbonitrile</p> <p>Calculado 591,1, encontrado 591,4</p>	<p>266</p>
 <p>13</p>	<p>(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2'-metoxi-5'-methyl-4-(trifluoromethyl)bifenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona</p> <p>Calculado 604,2, encontrado 604,5</p>	<p>262,8</p>

 14	Calculado 624,1, encontrado 624,5	233,3
 15	Calculado 594,1, encontrado 594,3	452,8
 16	$[\text{M}-\text{H}]$ - Calculado 562,1, encontrado 562,3	343,4

17		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-5-[2-ciclohex-1-en-1-il-5-(trifluoromethyl)fenil]tetrahidro-1H-pirolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	73.63	Calculado 564.2, encontrado 564.5
18		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-5-[2-tiofen-3-il-5-(trifluoromethyl)fenil]tetrahidro-1H-pirolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	102.8	[M-H] ⁻ Calculado 564.1, encontrado 564.3
19		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)bfenil-2-il]tetrahidro-1H-pirolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	165.7	Calculado 608.1, encontrado 608.4

20	 <p>2^o-(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-3-oxotetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5(4H)-one</p>	177,1	[M-H] ⁺ Calculado 583,4, encontrado 583,4
21	 <p>(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-5-[2-(2-metoxipiridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)fenil]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona</p>	316,3	Calculado 591,1, encontrado 591,4
22	 <p>(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-5-[2-ciclopent-1-en-1-il-5-(trifluoromethyl)fenil]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona</p>	56,63	Calculado 550,1, encontrado 550,4

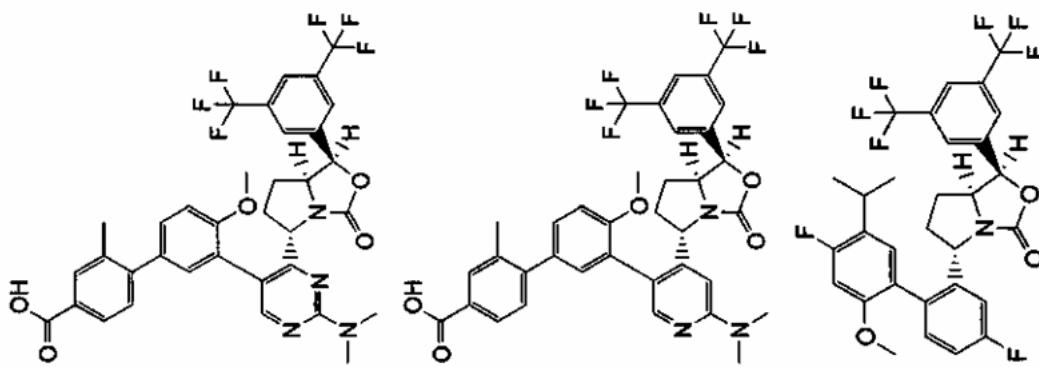
23		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[5'-chloro-2'-fluoro-4-(trifluoromethyl)bifenyl-2-yl]tetrahydro-1H-piropo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	187,5	Calculado 612,1, encontrado 612,5
24		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-(4-methylphenyl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-piropo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	122,2	[M-H] 578,1, Calculado encontrado 578,4
25		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-(4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-piropo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	104,1	Calculado 596,1, encontrado 596,3

26		Calcularo 608,1, encontrado 608,4	1223
27		Calcularo 596,2, encontrado 596,3	133,5
28		Calcularo 600,2, encontrado 600,3	261,5

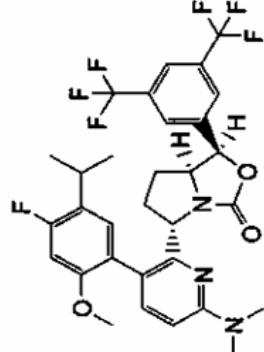
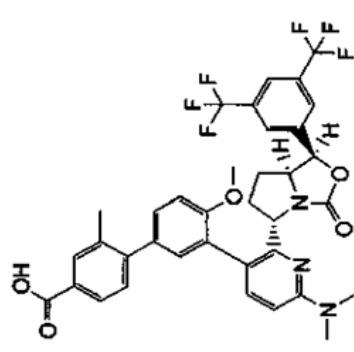
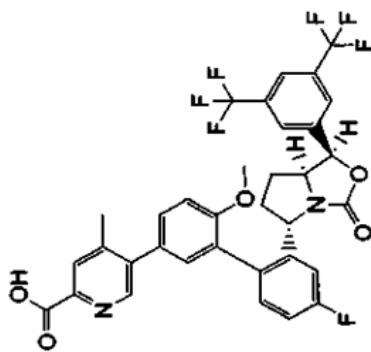
			Calculado	
29		44,65	688,2, encontrado 688,3	
30		189,9	582,2, encontrado 582,2	
31		213,2	582,1, encontrado 582,1	

32		(1R,5S,7aS)-1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-[4'-fluoro-2'-methoxy-5-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl)tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	147,7	616,1, encontrado 616,1	Calculado 616,1
33		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-(dimethylamino)-5-[4-fluoro-2-methoxy-5-(1-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-4-yl]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	108,2	6226,2, encontrado 6226,3	Calculado 6226,2
34		ácido 2''-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-4''-fluoro-4'-metoxi-2-metil-1,1':3',1''-terfenil-4-carboxílico	228,9	674,2, encontrado 674,4	Calculado 674,2

			Calculado 701,2, encontrado 701,2
35	ácido 3'-(4-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl)-2-(dimetilamino)pirimidin-5-yl]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico	431,9	701,9
36	ácido 3'-(4-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl)-6-(dimetilamino)piridin-3-yl]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico	275,6	700,2
37	(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[4,4'-difluoro-2'-metoxi-5'-(1-metilbifenil-2-yl)tetrahidro-1H-pirolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-ona	474,5	600,2

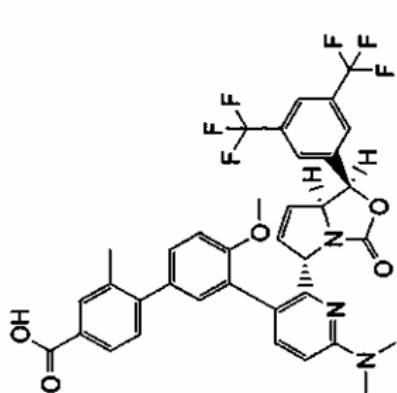
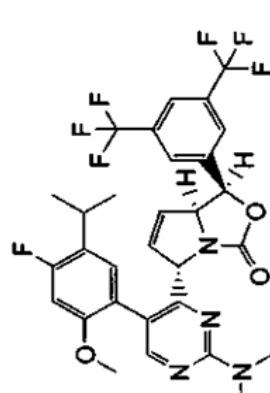
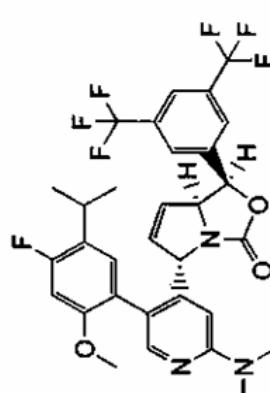


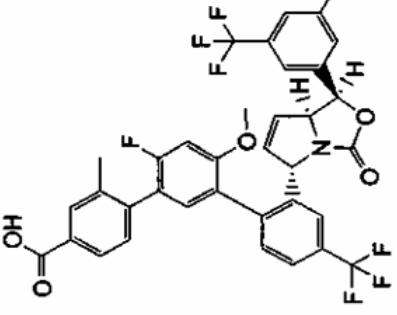
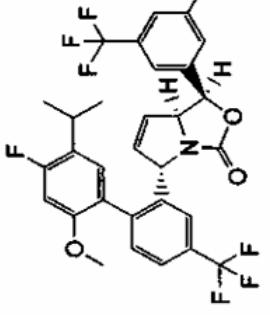
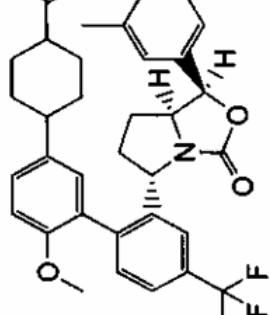
38	ácido 5-(2-{(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-5- <i>i</i> l}-4'-fluoro-6-metoxibifenil-3- <i>i</i> l)-4'-metilpiridina-2-carboxilico	1742	Calculado 675,2, encontrado 675,4
39	ácido 3'-[2-{(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-5- <i>i</i> l}-6-(dimetilamino)piridin-3- <i>i</i> l]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilico	714	Calculado 700,2, encontrado 700,4
40	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{6-(dimetilamino)-3-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2- <i>i</i> l)fenil]piridin-2- <i>i</i> l}tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona	889,9	Calculado 626,2, encontrado 626,0

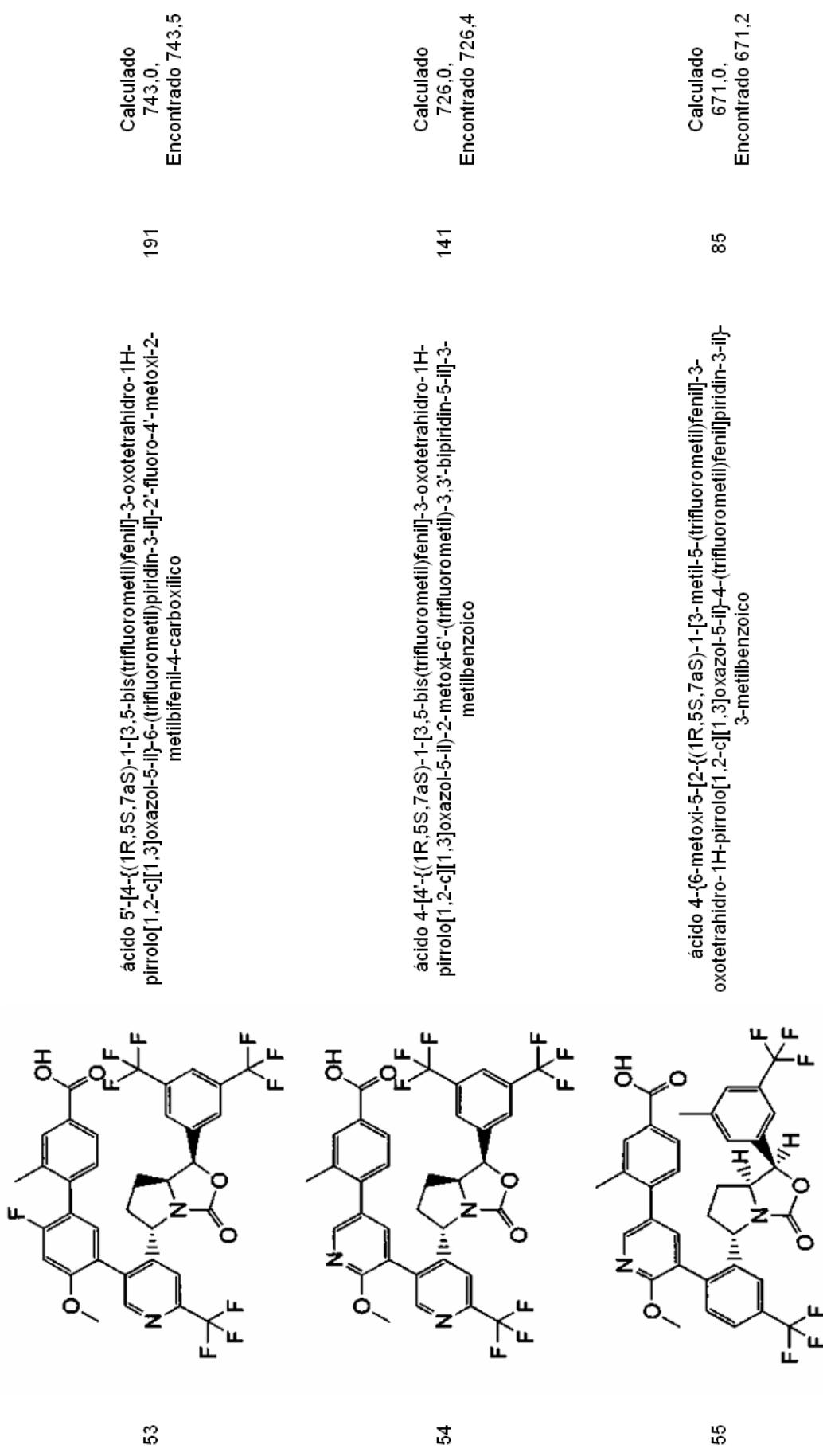


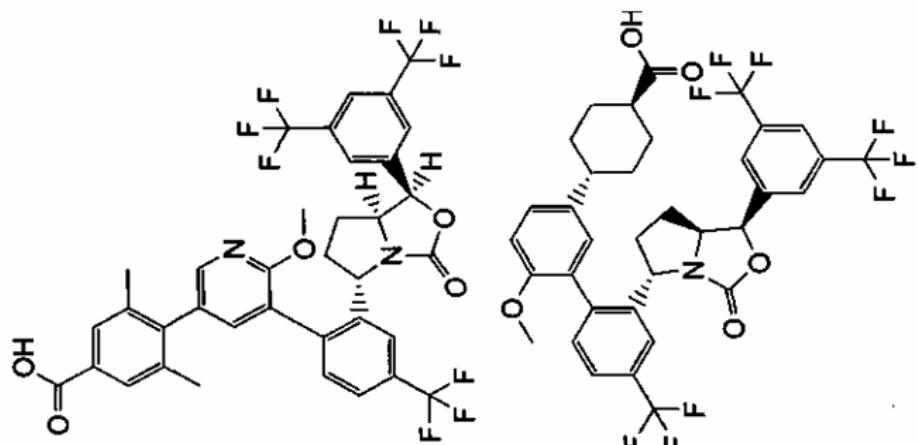
41		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2-(dimethylamino)-5-[4-fluoro-2-methoxy-5-(1-methyl-1-phenyl)-4-phenyl]tetrahydro-1H-pirrol-1[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	1138	627,2, encontrado 672,2	Calculado 627,2
42		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2-(dimethylamino)-5-[4-fluoro-2-methoxy-5-(1-methyl-1-phenyl)-4-phenyl]tetrahydro-1H-pirrol-1[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	69,73	626,2, encontrado 626,5	Calculado 626,2
43		(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{4'-fluoro-2'-methoxy-5'-[1-methyl-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]hexahydro-1,3-oxazol-3-ona	1208	664,2, encontrado 664,3	Calculado 664,2

			Calculado	
44	ácido 2"-{(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxohexahidro[1,3]oxazolo[3,4-al]piridin-5-il}-6'-fluoro-4'-metoxi-2'-metil-4"-trifluorometil)-1,1'3',1"-terfenil-4-carboxílico	717,5	756,2, encontrado 756,3	
45	(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-[2'-metoxi-5-(1-metilel)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	44,66	633,2, encontrado 633,4	
46	ácido 3-[2"-{(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxohexahidro[1,3]oxazolo[3,4-al]piridin-5-il}-4-fluoro-6-metoxi-4"-trifluorometil]bifenil-3-il]propanoico	1629	694,2, encontrado 694,2	

 <p>47</p>	<p>ácido 3-[2-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>a</i><i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-5,7<i>a</i>-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>][1,3]oxazol-5-<i>i</i>l]-6-(dimetilamino)piridin-3-<i>i</i>l]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilico</p> <p>Calculado 698,2, encontrado 698,3</p>	<p>490,8</p>
 <p>48</p>	<p>(1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>a</i><i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)-5-[4-fluoro-2-metoxi-5-(1-metiletil)fenil]pirimidin-4-<i>i</i>l]-5,7<i>a</i>-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>][1,3]oxazol-3-<i>o</i>na</p> <p>Calculado 625,2, encontrado 625,1</p>	<p>694,7</p>
 <p>49</p>	<p>(1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>a</i><i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)-5-[4-fluoro-2-metoxi-5-(1-metiletil)fenil]pirimidin-4-<i>i</i>l]-5,7<i>a</i>-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>][1,3]oxazol-3-<i>o</i>na</p> <p>Calculado 624,2, encontrado 624,5</p>	<p>438,3</p>

 <p>50</p>	<p>ácido 2"-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-3-oxo-5,7a-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-6'-fluoro-4'-metoxi-2-methyl-4"-trifluoromethyl-1,1:3,1-terfenil-4-carboxilico</p>	<p>Calculado 740,1 encontrado 740,5</p>
 <p>51</p>	<p>(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-5-[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(1-metiletil)-4-(trifluoromethyl)bifenil-2-il]-5,7a-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona</p>	<p>Calculado 648,2 encontrado 648,4</p>
 <p>52</p>	<p>ácido 4-[6-metoxi-2-[(1R,5S,7aS)-1-[3-metil-5-(trifluoromethyl)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-4'-trifluoromethyl)bifenil-3-yl]ciclohexanocarboxilico</p>	<p>Calculado 662,0 encontrado 662,1</p>

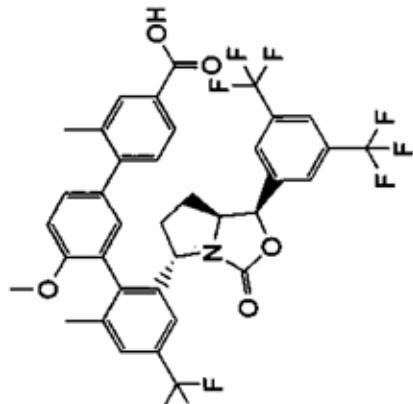
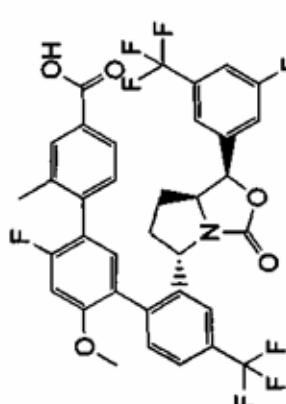
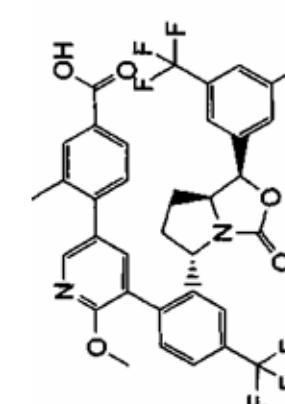


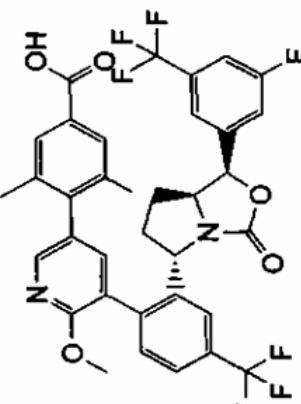
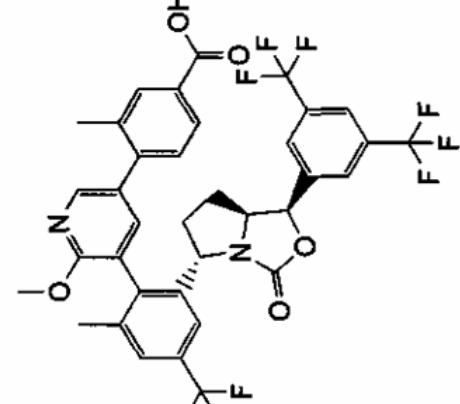


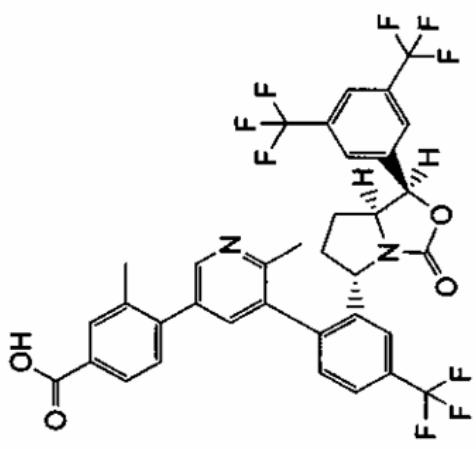
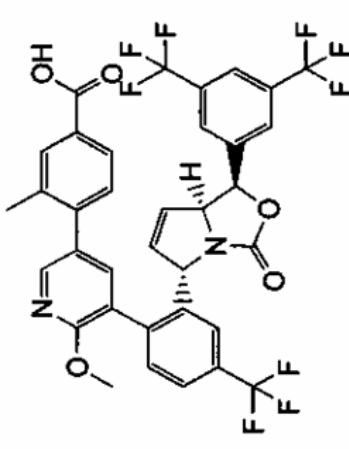
ácido 4-[2-({1R,5S,7aS}-1-[3-5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-il]-3,5-dimetilbenzoico	47	Calculado 739,0. Encontrado 739,4
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	-----------------------------------------

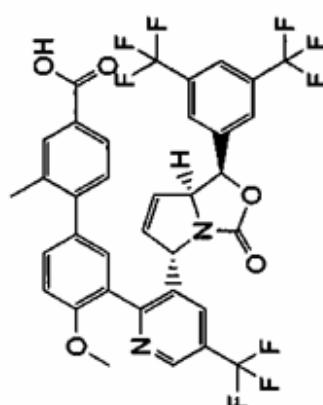
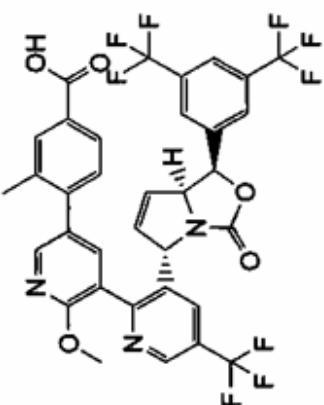
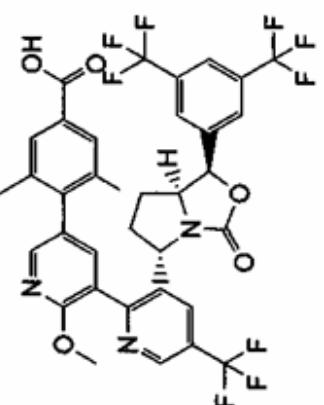
ácido trans-4-[2'-{[(R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-][ciclohexanocarboxilico	242	Calculado 716,0. Encontrado 716,5
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	-----------------------------------------

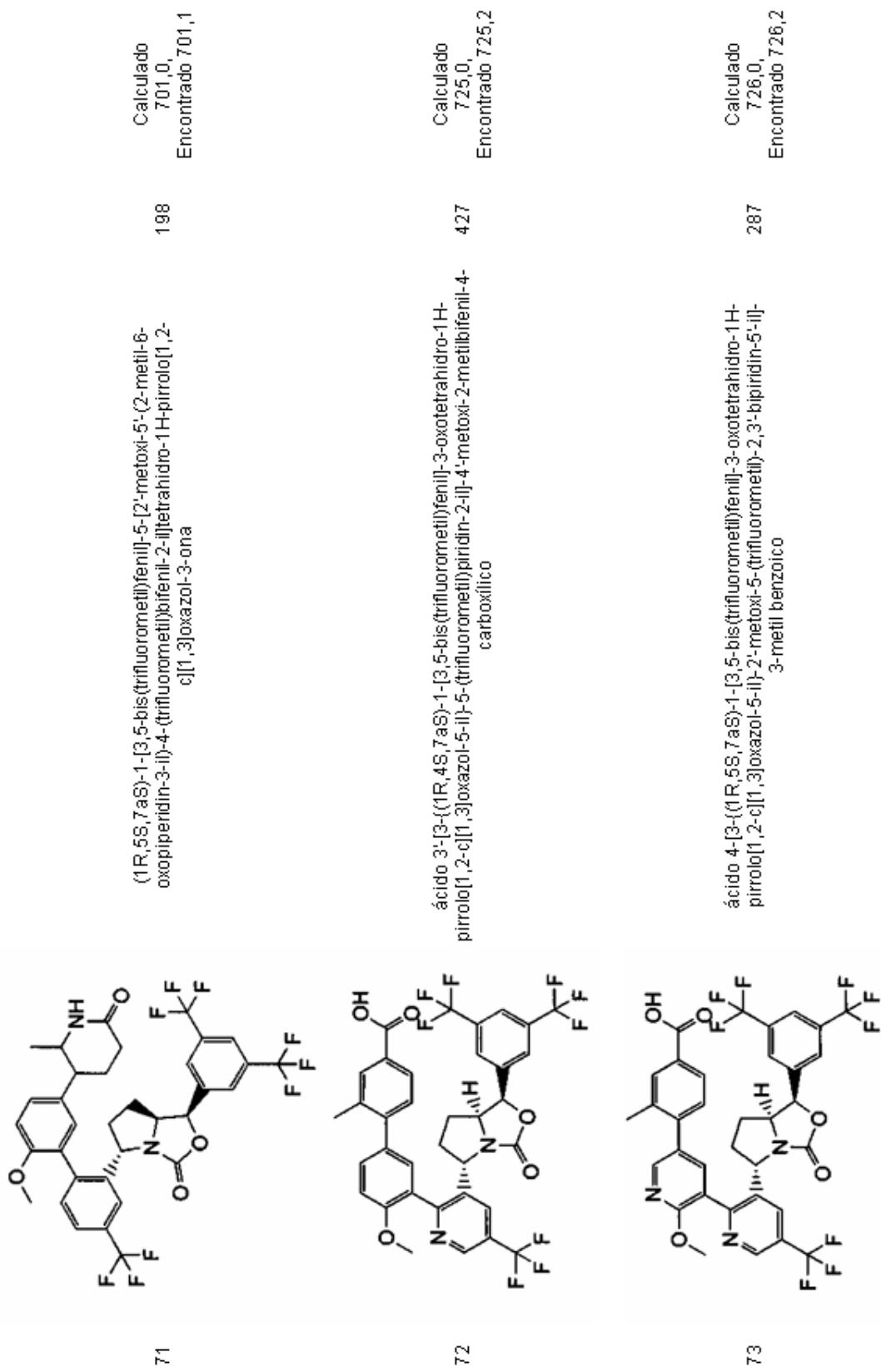
58	<p>(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{(1s,3R,4S)-3,4-dihydroxycyclopentyl}-2'-methoxy-4-(trifluoromethyl)bifenil-2-yl]tetrahydro-1H-pyrazol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona</p>	418	Calculado 690,0, Encontrado 690,5
59	<p>ácido 2''-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrazol[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-6-fluoro-4'-metoxi-2'',5''-dimetil-4''-(trifluorometil)-1,1':3,1''-terfenil-4-carboxílico</p>	120	Calculado 756,0, Encontrado 756,1
60	<p>ácido 4-[5-{2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrazol[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl)-5-metil-4-(trifluoromethyl)feril]-6-metoxipirimidin-3-yl]metilbenzoíco</p>	106	Calculado 739,0, Encontrado 739,1

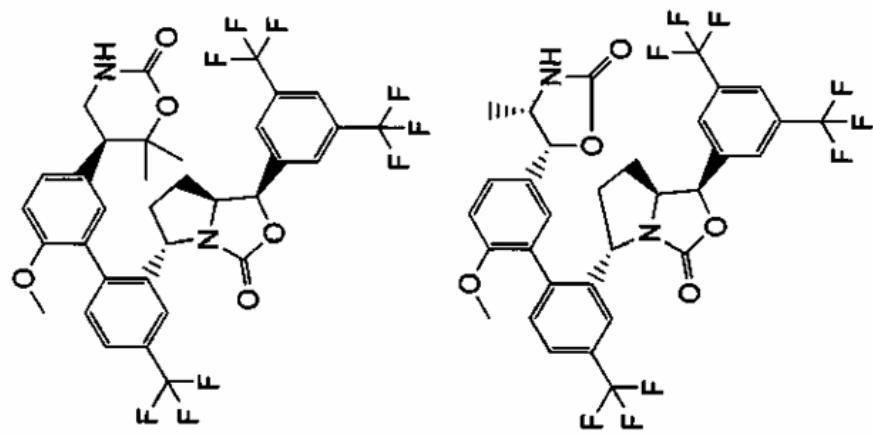
 <p>61</p>	<p>ácido 2"-{(<i>1R,5S,7aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-4'-metoxi-2,6"-dimetil-4"-trifluorometil-1,1",3",1"-terfenil-4-carboxílico</p>	<p>87</p>	<p>Calculado 738,0 Encontrado 738,2</p>
 <p>62</p>	<p>ácido 6'-fluoro-2"-{(<i>1R,5S,7aS</i>)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-4'-metoxi-2-metil-4"-trifluorometil-1,1",3",1"-terfenil-4-carboxílico</p>	<p>172</p>	<p>Calculado 692,0 Encontrado 692,0</p>
 <p>63</p>	<p>ácido 4"-{2-[(<i>1R,5S,7aS</i>)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-4-(trifluorometil)fenil}-6-metoxipiridin-3-il-3-metilbenzoílico</p>	<p>136</p>	<p>Calculado 675,0 Encontrado 675,0</p>

 <p>64</p> <p>ácido 4-[5-{2-[(1R,5S,7aS)-1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)fenil]-3-oxotetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl]-4-(trifluoromethyl)fenil]-6-metoxipiridin-3-yl]-3,5-dimethylbenzoico</p>	 <p>65</p> <p>ácido 4-[5-{2-[(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-3-oxotetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl]-6-methyl-4-(trifluoromethyl)fenil]-6-metoxipiridin-3-yl]-3-methylbenzoico</p>	 <p>124</p> <p>ácido 4-[5-{2-[(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-3-oxotetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl]-6-methyl-4-(trifluoromethyl)fenil]-6-metoxipiridin-3-yl]-3-methylbenzoico</p>
<p>Calculado 689,0, Encontrado 689,2</p>	<p>77</p>	<p>Calculado 739,0, Encontrado 739,1</p>

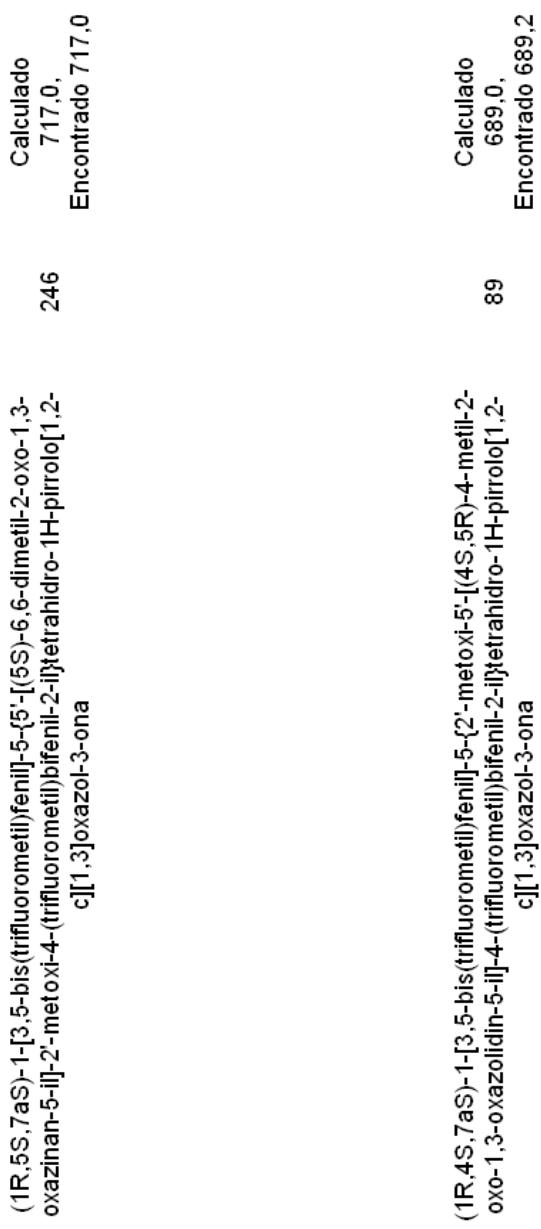
 66	<p>ácido 4-[5-[(1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl]-4-(trifluorometil)fenil]-6-metilpiridin-3-yl-3-metilbenzoico</p> <p>Calculado 709,0. Encontrado 709,1</p>	<p>1292</p>
 67	<p>ácido 4-[5-[(1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>aS</i>)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-oxo-1,3,5,7-a-tetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-5-yl]-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-yl-3-metilbenzoico</p> <p>Calculado 723,2. Encontrado 723,1</p>	<p>199</p>

 68	ácido 3-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-oxo-1,3,5,7 <i>a</i> -tetrahdropirrolol[1,2-c]oxazol-5-yl)-5-(trifluorometil)piridin-2-yl-4-metoxi-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico 424	Calculado 723,2, Encontrado 723,1
 69	ácido 4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-oxo-1,3,5,7 <i>a</i> -tetrahdropirrolol[1,2-c]oxazol-5-yl)-2'-metoxi-5-(trifluorometil)-[2,3-bipiridin-5-yl]-3-metilbenzoílico 456	Calculado 724,1, Encontrado 724,1
 70	ácido 4-[3-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolol[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl)-2'-metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-bipiridin-5-yl]-3,5-dimetilbenzoílico 751	Calculado 740,0, Encontrado 740,3

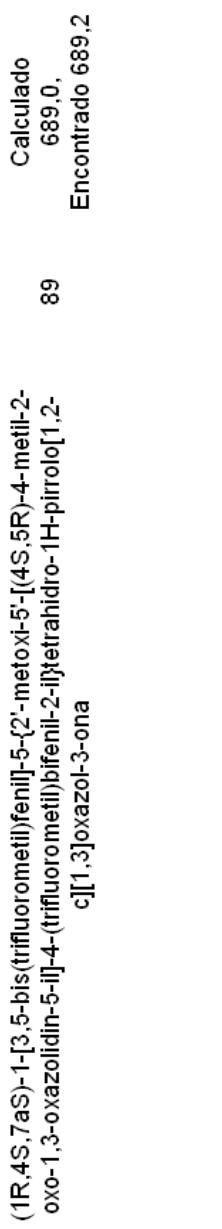




74



246



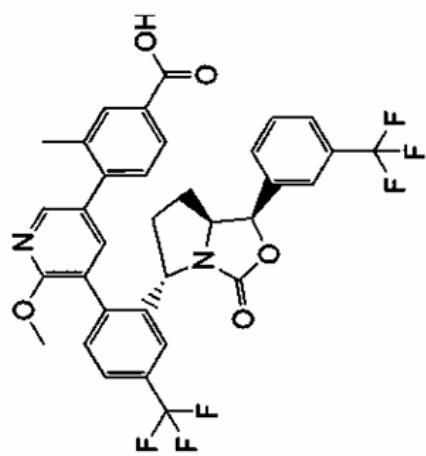
75

76		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-5-[2'-metoxi-5'-(2S,3S)-2-metil-5-oxopirrolidin-3-ill]-4-(trifluoromethyl)bifenil-2-illtetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	466	Calculado 687,0, Encontrado 686,9
77		ácido 4-[2'-(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-ill]-2-metoxi-6'-(trifluoromethyl)-3,3-bipiridin-5-ill-3,5-dimetilbenzoico	561	Calculado 740,0, Encontrado 740,2
68		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-5-[2'-metoxi-5'-(2S,3S)-2-metil-5-oxopirrolidin-3-ill]-4-(trifluoromethyl)bifenil-2-illtetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	466	Calculado 687,0, Encontrado 686,9

Calculado
657,0,
Encontrado 657,1

864

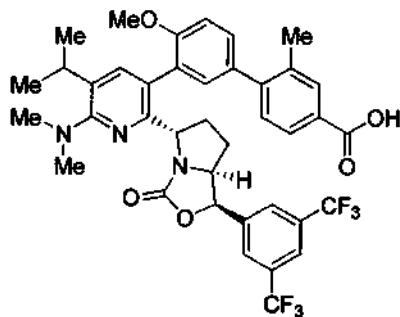
ácido 4-[6-metoxi-5-[2-((R,S,7aS)-3-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il]-3-metil benzoico



78

69

Ejemplo 79



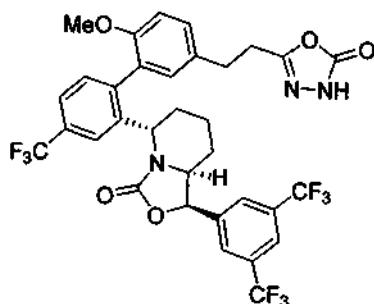
5 Ácido 3'-[2-{(1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il}-6-(dimetil-amino)-5-(propan-2-il)piridin-3-il]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

(Esquema 2)

- 10 **Etapa 1:** A una suspensión de (1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)piridin-2-il]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (200 mg, 0,372 mmol) en MeOH (7,25 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió sulfato de plata (116 mg, 0,372 mmol), seguido de yodo (94 mg, 0,372 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se repartió con acetato de etilo e hidróxido sódico acuoso (1,0 M). La fase orgánica se lavó a continuación con tiosulfato sódico acuoso saturado y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para producir (1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-yodopiridin-2-il]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (180 mg, 0,271 mmol). MS ESI calculado para $C_{21}H_{18}BrF_6N_3O_2$ [M + H]⁺ 666,0, encontrado 666,1.
- 15 **Etapa 2:** A (1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-yodopiridin-2-il]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (50 mg, 0,075 mmol) en DMF (1 ml) se añadió éster de pinacol del ácido isopropenilborónico (13,9 mg, 0,083 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (1,84 mg, 2,26 mmol) y carbonato potásico (0,5 M en agua, 0,30 ml, 0,151 mmol). El sistema se agitó a 50 °C durante una noche antes de enfriar y repartir con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró antes de purificar por cromatografía en columna para producir (1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (19 mg, 0,033 mmol). MS ESI calculado para $C_{24}H_{23}BrF_6N_3O_2$ [M + H]⁺ 580,1, encontrado 580,2.
- 20 **Etapa 3:** A (1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (19 mg, 0,033 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió 4'-metoxi-2-metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-carboxilato de metilo (18,8 mg, 0,049 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (2,14 mg, 3,29 mmol) y carbonato potásico (2,0 M en agua, 0,049 ml, 0,100 mmol). El sistema se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se purificó directamente por cromatografía en columna para producir (1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (24 mg, 0,033 mmol). MS ESI calculado para $C_{40}H_{38}F_6N_3O_5$ [M + H]⁺ 754,3, encontrado 754,4.
- 25 **Etapa 4:** A (1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (24 mg, 0,033 mmol) en etanol (5 ml) se añadió paladio sobre carbono (0,54 mg, 5,04 mmol). El sistema se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 días. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El 3'-[2-{(1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il}-6-(dimetilamino)-5-(propan-2-il)piridin-3-il]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo en bruto (24 mg, 0,033 mmol) se obtuvo sin purificación adicional. MS ESI calculado para $C_{40}H_{40}F_6N_3O_5$ [M + H]⁺ 756,3, encontrado 756,4.
- 30 **Etapa 5:** A 3'-[2-{(1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il}-6-(dimetilamino)-5-(propan-2-il)piridin-3-il]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (24 mg, 0,033 mmol) en THF (1 ml) se añadió hidróxido de litio (9,51 mg, 0,397 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción era incompleta. Se añadió más hidróxido de litio (4,76 mg, 1,99 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 5 horas. La reacción se purificó por HPLC para producir ácido 3'[{(1*R*,5*S*,7*a**S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il}-6-(dimetilamino)-5-(propan-2-il)piridin-3-il]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico (10 mg, 0,012 mmol). La RMN ¹H indicaba que este compuesto existe como un par de rotámeros en una proporción de 1,6:1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,94-8,10 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, rotámero secundario), 7,30 (d, 1H, combinado con pico de disolvente, rotámero principal), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H,

rotámero secundario), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H, rotámero principal), 5,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H, rotámero secundario), 5,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H, rotámero principal), 5,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H, rotámero secundario), 5,01 (t, J = 7,5 Hz, 1H, rotámero principal), 4,76 (m, 1H), 3,93 (s, 3H, rotámero secundario), 3,83 (s, 3H, rotámero principal), 3,40 (m, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,47 (s, 3H, rotámero principal), 2,40 (s, 3H, rotámero secundario), 2,35 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,29 (t, J = 6,5 Hz, 6H), 1,08 (m, 1H). MS ESI calculado para $C_{39}H_{38}F_6N_3O_5$ $[M + H]^+$ 742,3, encontrado 742,5, RTA (95 % de HS): 182 nM.

5 Ejemplo 80



10

(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{2'-metoxi-5'-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}hexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-3-ona (Esquema 3)

15 **Etapa 1:** A 3-[2'-(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxohexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanoato de metilo (30 mg, 0,044 mmol) se añadió etanol (2 ml) seguido de hidrato de hidrazina (21,8 mg, 0,435 mmol). La mezcla se calentó durante 150 °C con radiación de microondas durante una hora. La reacción en bruto se concentró y se obtuvo 3-[2'-(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-hexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanohidrazida (27 mg, 0,039 mmol) sin purificación adicional. MS ESI calculado para $C_{32}H_{29}F_9N_3O_4$ $[M + H]^+$ 690,2, encontrado 690,2.

20 **Etapa 2:** A 3-[2'-(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxohexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanohidrazida (10 mg, 0,015 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIPEA (5,6 mg, 0,044 mmol) y fosgeno (4,30 mg, 0,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de purificar la reacción directamente por cromatografía en columna para producir (1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{2'-metoxi-5'-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}hexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-3-ona (5 mg, 6,99 mmol). La RMN 1H indicaba que este compuesto existe como un par de rotámeros en una proporción de 3:1: RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,79 (s, 1H, rotámero secundario), 7,65 (s, 2H, rotámero principal) 7,62 (m, 1H) 7,4 (d, J = 7,8 Hz, 1H, rotámero principal), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H, rotámero secundario), 7,09 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 5,58 (m, 1H, rotámero secundario) 5,42 (m, 1H, rotámero principal), 4,19 (m, 1H), 3,85 (s, 3H, rotámero secundario), 3,80 (s, 3H, rotámero principal), 3,0-2,85 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 4H). MS ESI calculado para $C_{33}H_{27}F_9N_3O_5$ $[M + H]^+$ 716,2, encontrado 716,3, RTA (95 % de HS): 942 nM.

25

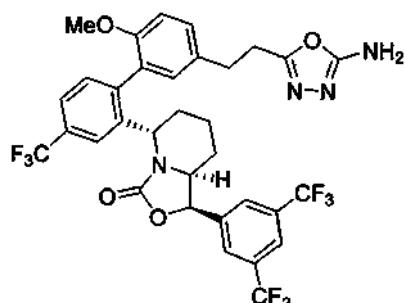
30

35 El siguiente compuesto en la Tabla 5 se preparó de acuerdo con el Esquema General 3 usando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 80 a partir de compuestos preparados de acuerdo con el Esquema General 1.

Tabla 5

Ej	Estructura	Nombre IUPAC	IC_{50} (nM)	Exacta Masa $[M+H]^+$
81		(1R,5S,7aS)-5-[4'-fluoro-6'-metoxi-2"-metil-4"-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluorometil)-1,1':3',"-terfenil-2-il]-1-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	167,6	Calculado 728,2, encontrado 728,3

Ejemplo 82



5 (1*R*,5*S*,8*aS*)-5-{5'-[2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)ethyl]-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]hexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-3-ona (Esquema 3)

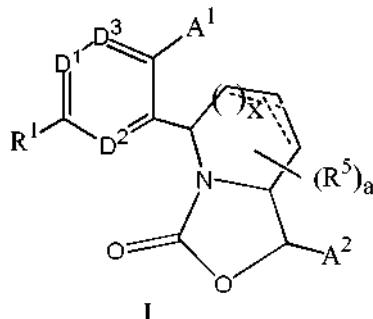
- A 3-[2'-(1*R*,5*S*,8*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxohexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-5-il]-6-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanohidrazida (10 mg, 0,015 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió bicarbonato sódico (2,4 mg, 0,029 mmol) seguido de agua (0,2 ml). El sistema se cerró herméticamente y bromuro de cianógeno (5,8 μ l, 0,029 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La reacción se completó en 5 minutos y el disolvente se retiró antes de purificar el material en bruto por HPLC para producir (1*R*,5*S*,8*aS*)-5-{5'-(2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)ethyl)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]hexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-3-ona (7 mg, 9,80 μ mol). La RMN 1 H indicaba que este compuesto existe como un par de rotámeros en una proporción de 1:1. RMN 1 H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (s a, 1H), 8,3 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (m, 5H), 7,38 (t, J = 8,5 Hz) 7,2 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 5,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,2-3,1 (s a, 4H), 2,2 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,80 (m, 4H). MS ESI calculado para C₃₃H₂₈F₉N₄O₄ [M + H]⁺ 715,2, encontrado 715,3, RTA (95 % de HS): 1319 nM.
- 10 15 20 El siguiente compuesto en la Tabla 6 se preparó de acuerdo con general Esquema 3 usando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 80 a partir de compuestos preparados de acuerdo con general Esquema 1.

Tabla 6

Ej	Estructura	Nombre IUPAC	Cl ₅₀ (nM)	Exacta Masa [M+H] ⁺
83		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-5-[4''-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4'-fluoro-6'-metoxi-2''-metil-4-(trifluorometil)-1,1':3',1''-terfenil-2-il]-1-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	95,01	Calculado 727,2, encontrado 727,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I,



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que R^1 es H, -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, -OH, halógeno, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, HET(3) o cicloalquilo C₃-₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, en donde cada uno de -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ está opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos y en donde HET(3) y cicloalquilo C₃-₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃, -alquenilo C₂-C₃, -O-alquenilo C₂-C₃, -alquinilo C₂-C₃ u -O-alquinilo C₂-C₃, en donde -alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃, -alquenilo C₂-C₃, -O-alquenilo C₂-C₃, -alquinilo C₂-C₃ y -O-alquinilo C₂-C₃ está cada uno opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o -alquilo C₁-C₅;

R^8 es H o -alquilo C₁-₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos;

HET(3) es un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que tiene 1-3 grupos de heteroátomos cada uno de los cuales son independientemente N, NH, O, S, S(O) o S(O)₂ y que tienen opcionalmente 1-3 dobles enlaces;

x es 0 o 1;

Las líneas discontinuas en la Fórmula I representan un doble enlace opcional entre 2 átomos de carbono adyacentes;

D^1 es N o CR²;

D^2 es N o CR³;

D^3 es N o CR⁴;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, -OH, halógeno, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, en donde -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

Cada R^5 es independientemente -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, -OH, halógeno, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, en donde -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

A^1 es fenilo, HET(1) o cicloalquilo C₃-C₈ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, en donde A^1 está opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente Z y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, halógeno, -OH o -CN, en donde -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

Cada HET(1) es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 grupos de heteroátomos cada uno de los cuales son independientemente -N-, -NH-, -S-, -O-, -S(O)- o -S(O)₂-, que tienen opcionalmente un grupo -C(=O)- y que tienen opcionalmente 1-3 dobles enlaces;

Z es A^3 , -alquilen C₁-C₃-CO₂R⁸, -alquilen C₁-C₃-C(O)NR⁶R⁷, -alquilen C₁-C₃-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷ o -alquilen C₁-C₃-HET(2), en donde -alquilen C₁-C₃ en todos los usos está opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos y HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son independientemente -alquilo C₁-₃ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, -O-alquilo C₁-₃ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno o NR⁶R⁷;

A^3 es fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces o HET(1), en donde A^3 está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₅, -OC₁-C₅ alquilo, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, halógeno, -OH o -CN, en donde -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos; y A^3 está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -alquilen C₁-C₄-CO₂R⁸, -alquilen C₁-C₄-C(O)NR⁶R⁷, -alquilen C₁-C₄-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, en

donde -alquieno C₁-C₄ en todos los usos está opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos; y en donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente halógeno, -alquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos o NR⁶R⁷;

5 HET(2) es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 grupos de heteroátomos que son cada uno independientemente N, NH o o S, que tienen opcionalmente un grupo -C(=O)- y que tienen opcionalmente 1-3 dobles enlaces;

10 A² es fenilo o HET(1), en donde A² está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -O-alquinilo C₂-C₅, halógeno, -CN, -OH o cicloalquilo C₃-6, en donde -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -O-alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -O-alquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos y cicloalquilo C₃-6 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son cada uno independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₃ u -O-alquilo C₁-C₃, en donde -alquilo C₁-C₃ y -O-alquilo C₁-C₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos; y

15 a es 0 o un número entero de 1-3.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

20 en el que R¹ es -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅, halógeno, -NR⁶R⁷, HET(3) o cicloalquilo C₃-6 que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, en donde -alquilo C₁-C₅ y -O-alquilo C₁-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos y en donde HET(3) y cicloalquilo C₃-6 que tienen opcionalmente 1-2 dobles enlaces están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente halógeno, CH₃, CF₃, OCH₃ u OCF₃;

25 Al menos uno de D¹, D² o D³ es CR², CR³ o CR⁴;

25 R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅ o halógeno, en donde -alquilo C₁-C₅ y -O-alquilo C₁-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

30 Cada R⁵ es independientemente -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₁-C₅ o halógeno, en donde -alquilo C₁-C₅ y -O-alquilo C₁-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

35 A¹ es fenilo, HET(1) o cicloalquilo C₃-C₆ que tienen opcionalmente 1-2 dobles enlaces, en donde A¹ está opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente Z y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente halógeno, -OH, -CN, -alquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos u -O-alquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos;

40 A³ es fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces o HET(1), en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -OH o halógeno y está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -alquilen C₁-₂-CO₂R⁸, -alquilen C₁-₂-C(O)NR⁶R⁷, -alquilen C₁-C₂-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, en donde -alquilen C₁-C₂ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos; y en donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente halógeno, -alquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos o NR⁶R⁷; y

45 A² es fenilo o HET(1), en donde A² está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente alquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -O-alquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, halógeno, -OH, -CN o cicloalquilo C₃-6 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son cada uno independientemente halógeno, CF₃, CH₃, -OCF₃, u -OCH₃.

45 3. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

en el que R¹ es CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o -NR⁶R⁷;

50 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H o -alquilo C₁-C₃;

R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-₃, CF₃, -O-alquilo C₁-₃, -OCF₃ o halógeno;

Cada R⁵ es independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ o halógeno;

55 A¹ es fenilo, HET(1) o cicloalquilo C₃-C₆ que tienen opcionalmente 1-2 dobles enlaces, en donde A¹ está opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente Z y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C₁-₃ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, -O-alquilo C₁-₃ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno, -OH o -CN;

55 Cada HET(1) es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 grupos de heteroátomos que son cada uno independientemente -N-, -NH-, -S- u -O-, que tienen opcionalmente un grupo -C(=O)- y que tienen opcionalmente 1-3 dobles enlaces;

60 Z es A³, -(CH₂)₁-₃-CO₂R⁸, -(CH₂)₁-₃-C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₁-₃-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷ o -(CH₂)₁-₃-HET(2), en donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son independientemente -alquilo C₁-₃ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, -O-alquilo C₁-₃ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno o NR⁶R⁷;

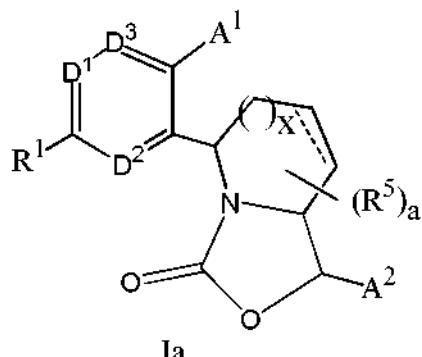
65 R⁸ es H o -alquilo C₁-₃ opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

65 A³ es fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces o HET(1), en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OH o halógeno y está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -(CH₂)₁-₂-CO₂R⁸, -(CH₂)₁-₂-C(O)NR⁶R⁷, -

$(CH_2)_{1-2}SO_2NR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^6R^7$ o $-SO_2NR^6R^7$ y HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, halógeno o NR^6R^7 ;

5 A^2 es fenilo o HET(1), en donde A^2 está sustituido con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-OH$ o cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son cada uno independientemente halógeno, CF_3 , CH_3 , $-OCF_3$, u $-OCH_3$; y a es 0, 1 o 2.

4. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la Fórmula Ia,



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde la línea discontinua en el anillo en la Fórmula Ia es un doble enlace opcional.

15 5. El compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

en el que R^1 es CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, F , Cl o $-NR^6R^7$;

D^1 es N o CR^2 , en donde R^2 es H , -alquilo C_{1-3} , F o Cl ;

D^2 es N o CR^3 , en donde R^3 es H , -alquilo C_{1-3} , F o Cl ;

D^3 es N o CR^4 , en donde R^4 es H , -alquilo C_{1-3} , F o Cl ;

Al menos uno de D^1 , D^2 o D^3 es CR^2 , CR^3 o CR^4 ;

R^5 es H o CH_3 ;

A^1 es fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tienilo, furilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo o ciclopentenilo, en donde A^1 está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente F , Cl , $-OCH_3$, $-OCF_3$, -alquilo C_{1-3} , $-CN$ o CF_3 y opcionalmente un grupo sustituyente Z ;

25 Z es A^3 , $-CH_2CH_2CO_2R^8$, $-CH_2CH_2C(O)NR^6R^7$, $-CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$ o $-CH_2CH_2$ -HET(2), en donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, halógeno o NR^6R^7 ;

30 R^8 es H o $-CH_3$;

HET(2) es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene 1-3 grupos de heteroátomo que son cada uno independientemente N , NH , O o S , que tienen opcionalmente un grupo $-C(=O)$ y que tienen opcionalmente 1-3 dobles enlaces;

35 A^3 es fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo o HET(1), en donde HET(1) es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tienilo, furilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 grupos de heteroátomos que son independientemente $-N$, $-NH$ u $-O$ y opcionalmente un grupo $-C(=O)$, en donde A^3 está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que son cada uno independientemente CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OH$ o halógeno y están opcionalmente sustituidos con 1 grupo que es $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^6R^7$, $-SO_2NR^6R^7$ o HET(2), en

40 donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, halógeno o NR^6R^7 ;

A^2 es fenilo o HET(1) en donde A^2 está sustituido con 1-3 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente CF_3 , CH_3 , F , Cl , $-CN$ o ciclopropilo; y a es 0 o 1.

45

6. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

en el que la línea discontinua en el anillo en la Fórmula Ia es un doble enlace opcional cuando x es 0;

en el que R^1 es CF_3 , F o $-N(CH_3)_2$;

50 D^1 es N o CR^2 , en donde R^2 es H o alquilo C_{1-3} ;

D^2 es N o CR^3 , en donde R^3 es H o CH_3 ;

D^3 es N o CR^4 , en donde R^4 es H o CH_3 ;

A¹ es fenilo, piridilo, tienilo, furilo, ciclohexenilo o ciclopentenilo, en donde A¹ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente F, Cl, -OCH₃, isopropilo, -CN, -CH₃ o CF₃ y opcionalmente un grupo sustituyente Z;

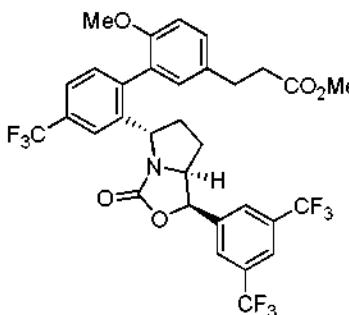
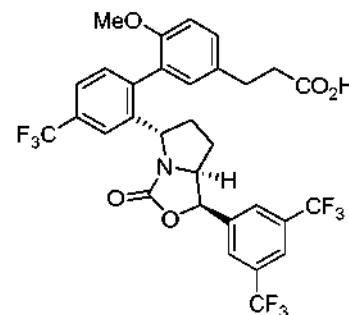
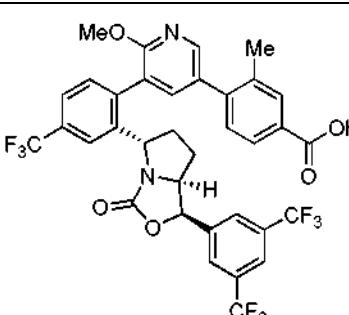
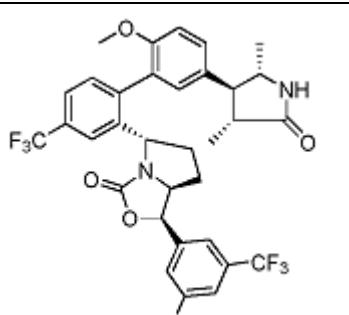
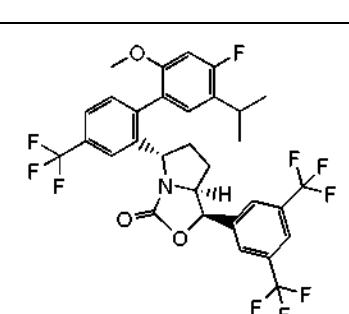
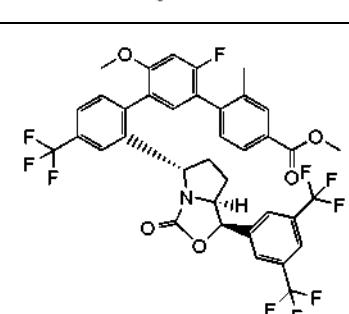
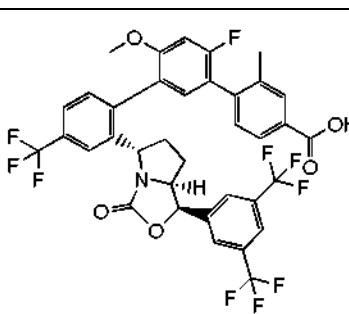
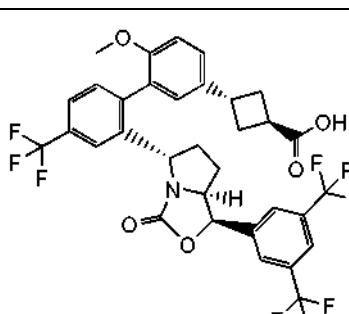
5 Z es A³, -CH₂CH₂CO₂R⁸, -CH₂CH₂-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo) o -CH₂CH₂-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo);

R⁸ es H o -CH₃;

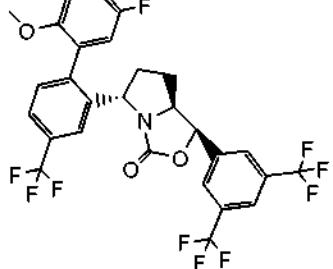
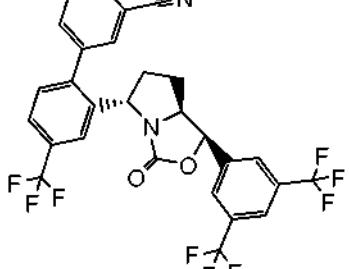
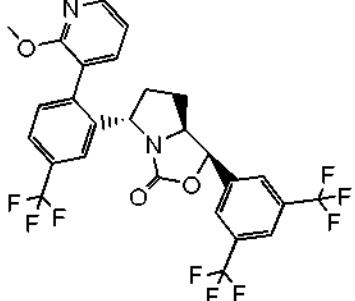
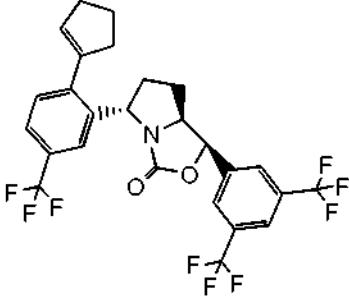
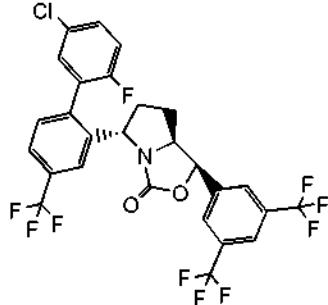
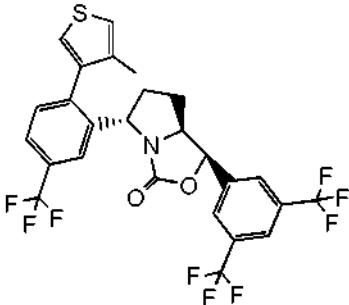
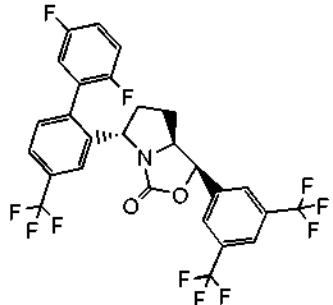
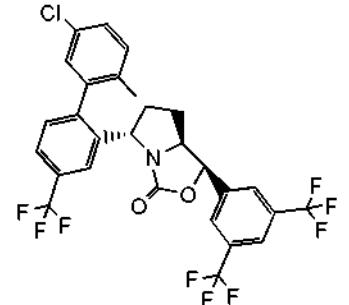
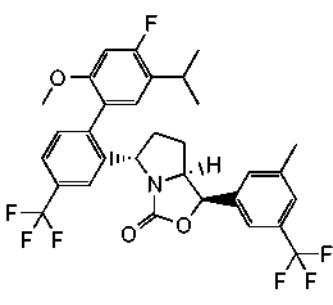
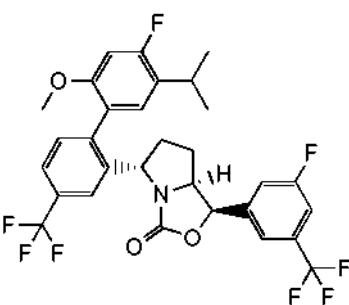
10 A³ es fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o HET(1), en donde HET(1) es piridinilo, 6-oxopiperidinilo, 2-oxo-1,3-oxazolidinilo, 2-oxo-1,3-oxazinano o 5-oxopirrolidinilo, en donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos -CH₃, -OCH₃, u -OH y está opcionalmente sustituido con 1 grupo -(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), -(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo) o -CO₂R⁸;

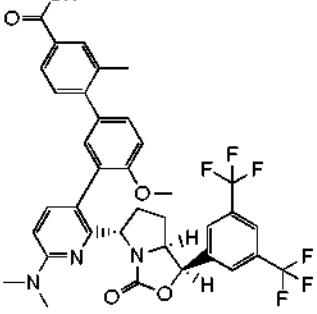
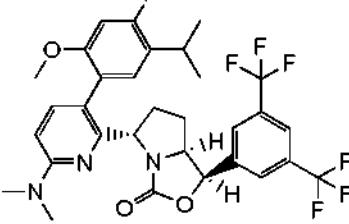
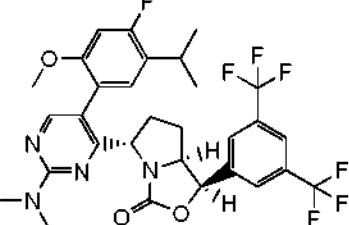
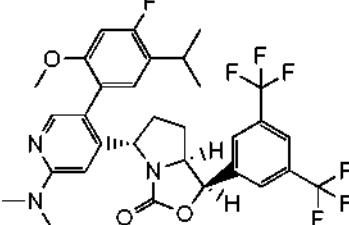
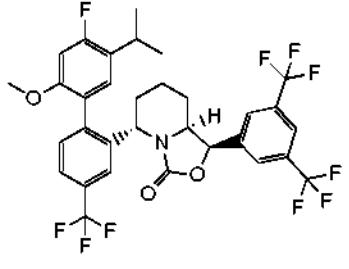
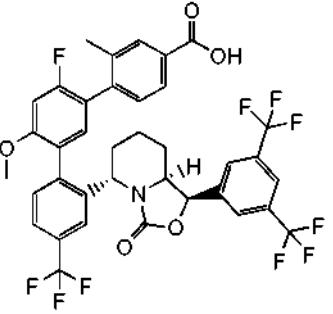
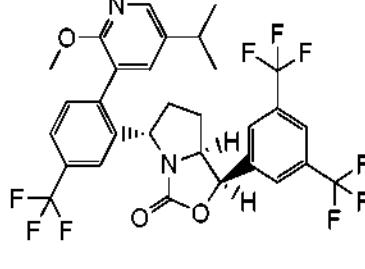
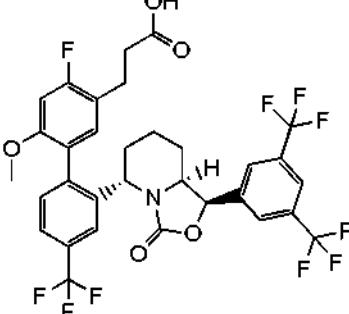
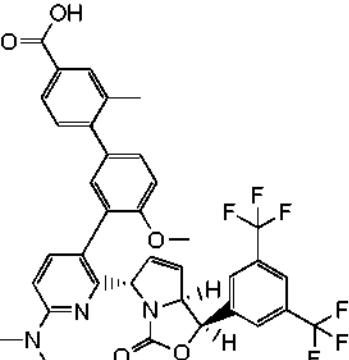
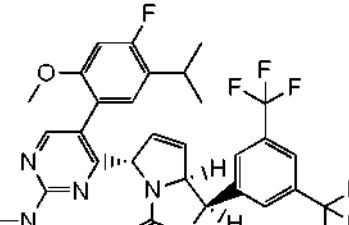
A² es fenilo, que está sustituido con 1-2 grupos sustituyentes cada uno de los cuales son independientemente CF₃, CH₃, F o Cl; y a es 0.

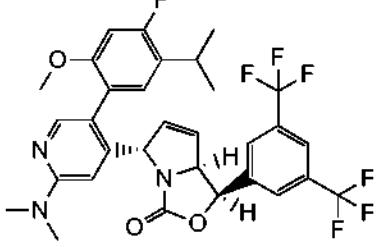
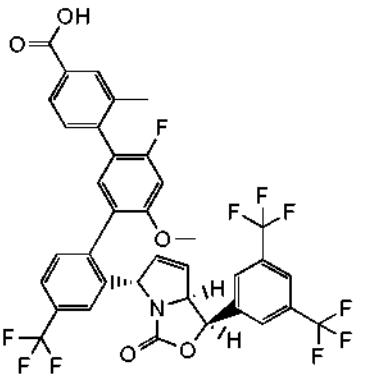
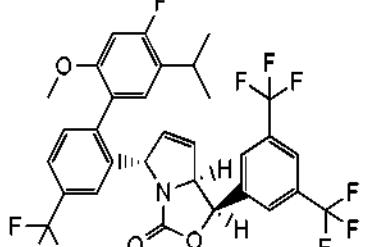
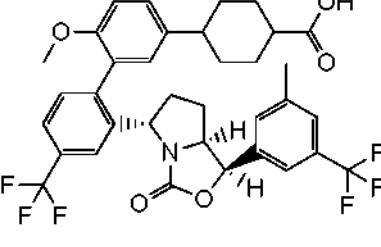
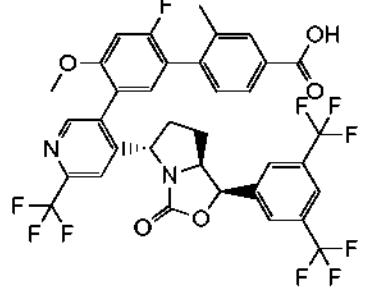
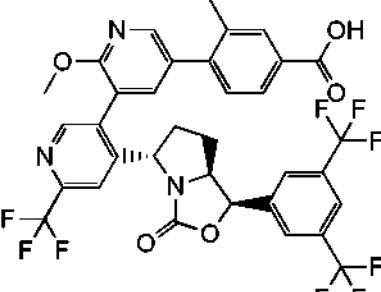
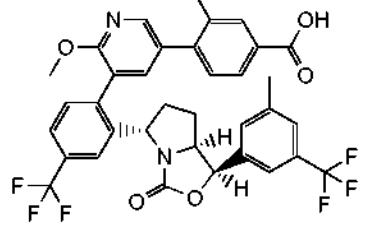
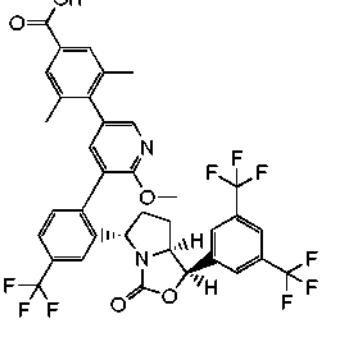
15 7. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene la estructura que sigue a continuación:

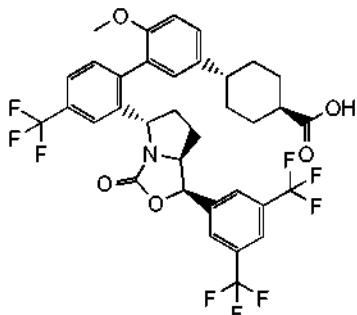
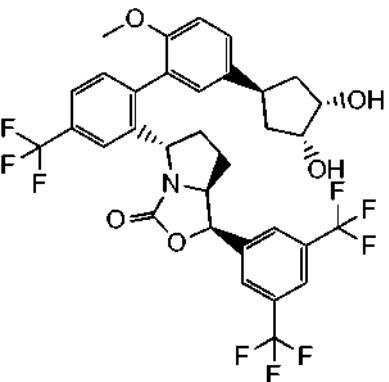
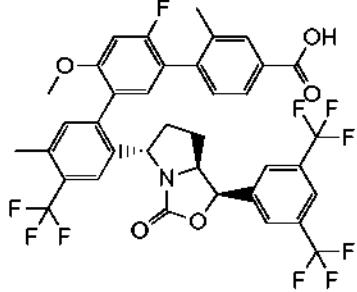
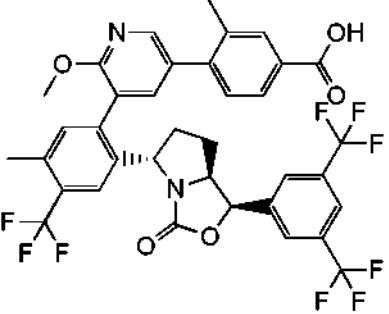
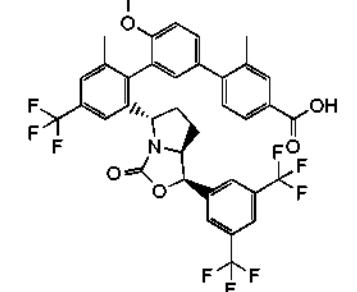
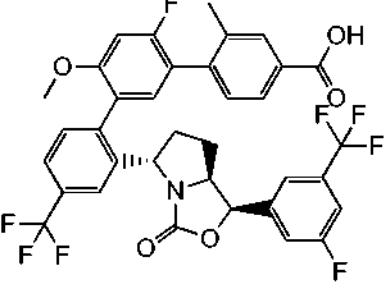
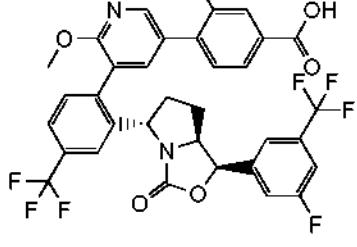
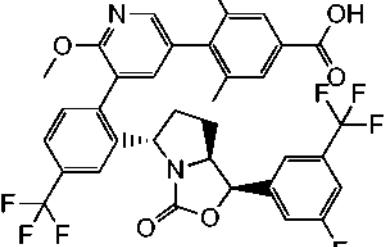
Ej. 1		Ej. 2	
Ej. 3		Ej. 4	
Ej. 5		Ex 6	
Ej. 7		Ej. 8	

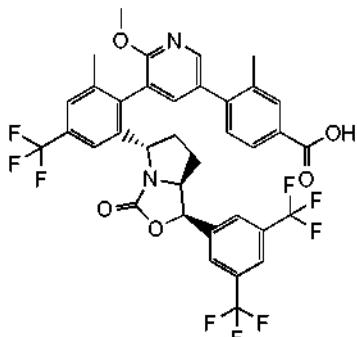
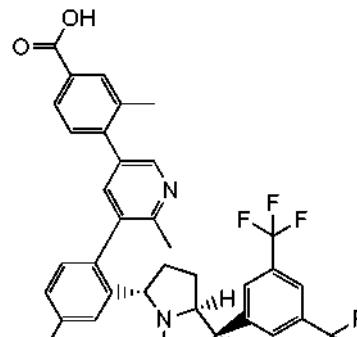
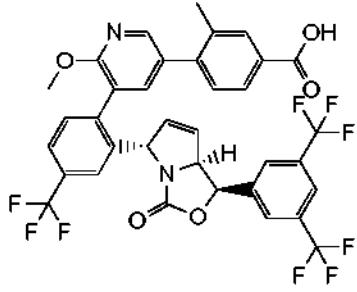
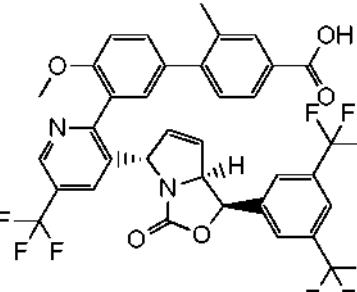
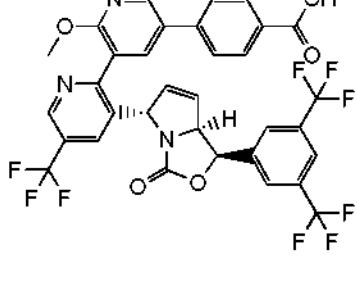
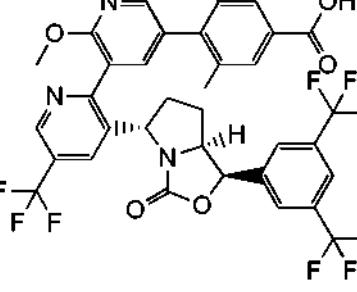
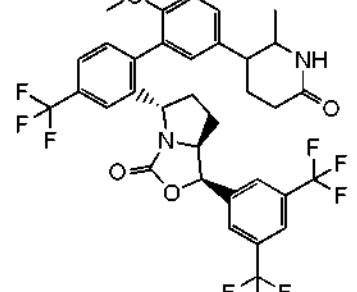
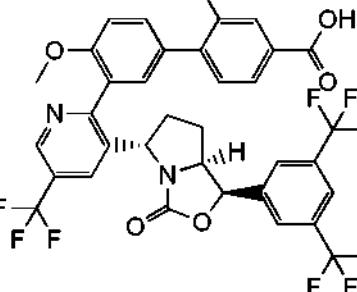
Ej. 9		Ej. 10	
Ej. 11		Ej. 12	
Ej. 13		Ej. 14	
Ej. 15		Ej. 16	
Ej. 17		Ej. 18	

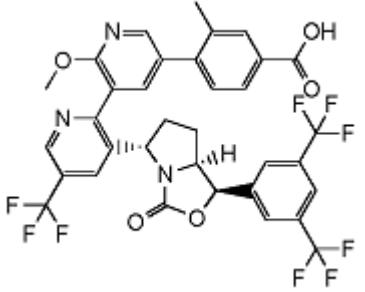
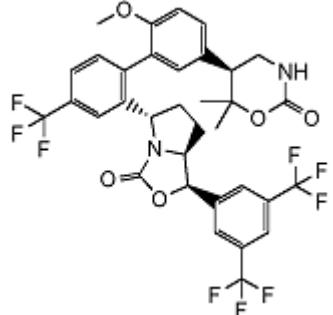
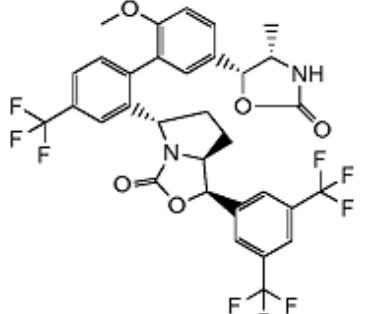
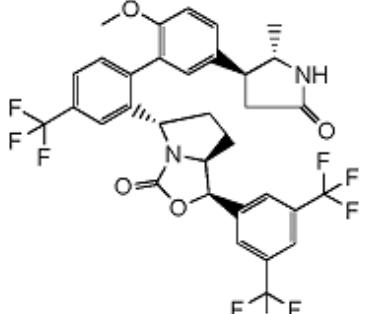
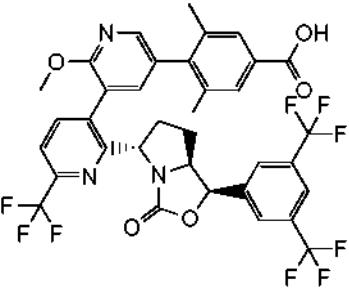
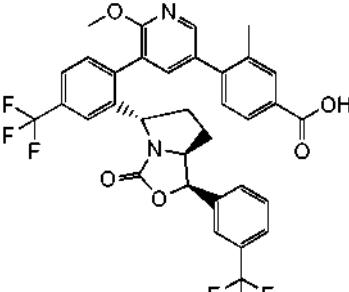
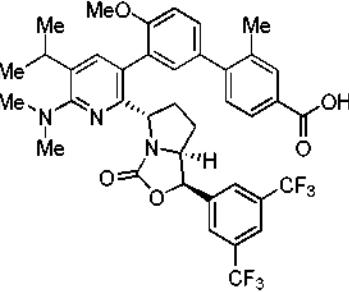
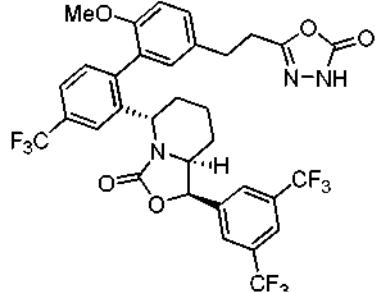
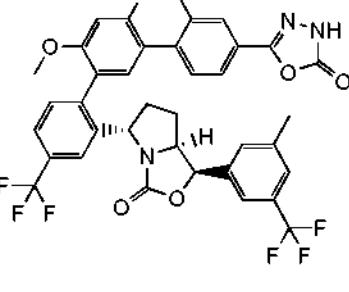
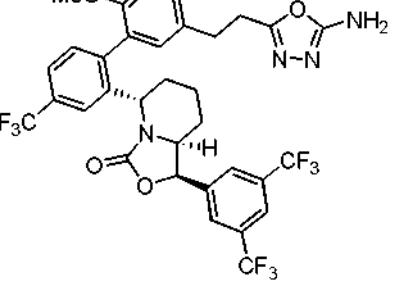
Ej. 19		Ej. 20	
Ej. 21		Ej. 22	
Ej. 23		Ej. 24	
Ej. 25		Ej. 26	
Ej. 27		Ej. 28	

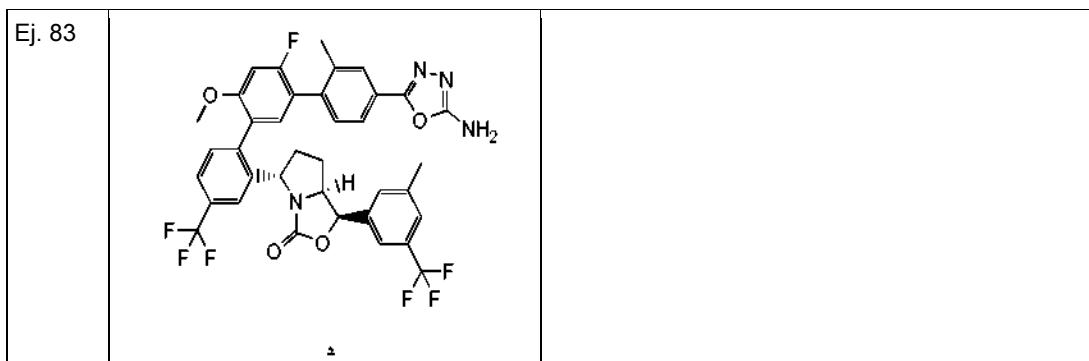
Ej. 39		Ej. 40	
Ej. 41		Ej. 42	
Ej. 43		Ej. 44	
Ej. 45		Ej. 46	
Ej. 47		Ej. 48	

Ej. 49		Ej. 50	
Ej. 51		Ej. 52	
Ej. 53		Ej. 54	
Ej. 55		Ej. 56	

Ej. 57		Ej. 58	
Ej. 59		Ej. 60	
Ej. 61		Ej. 62	
Ej. 63		Ej. 64	

Ej.65		Ej.66	
Ej. 67		Ej. 68	
Ej. 69		Ej. 70	
Ej. 71		Ej. 72	

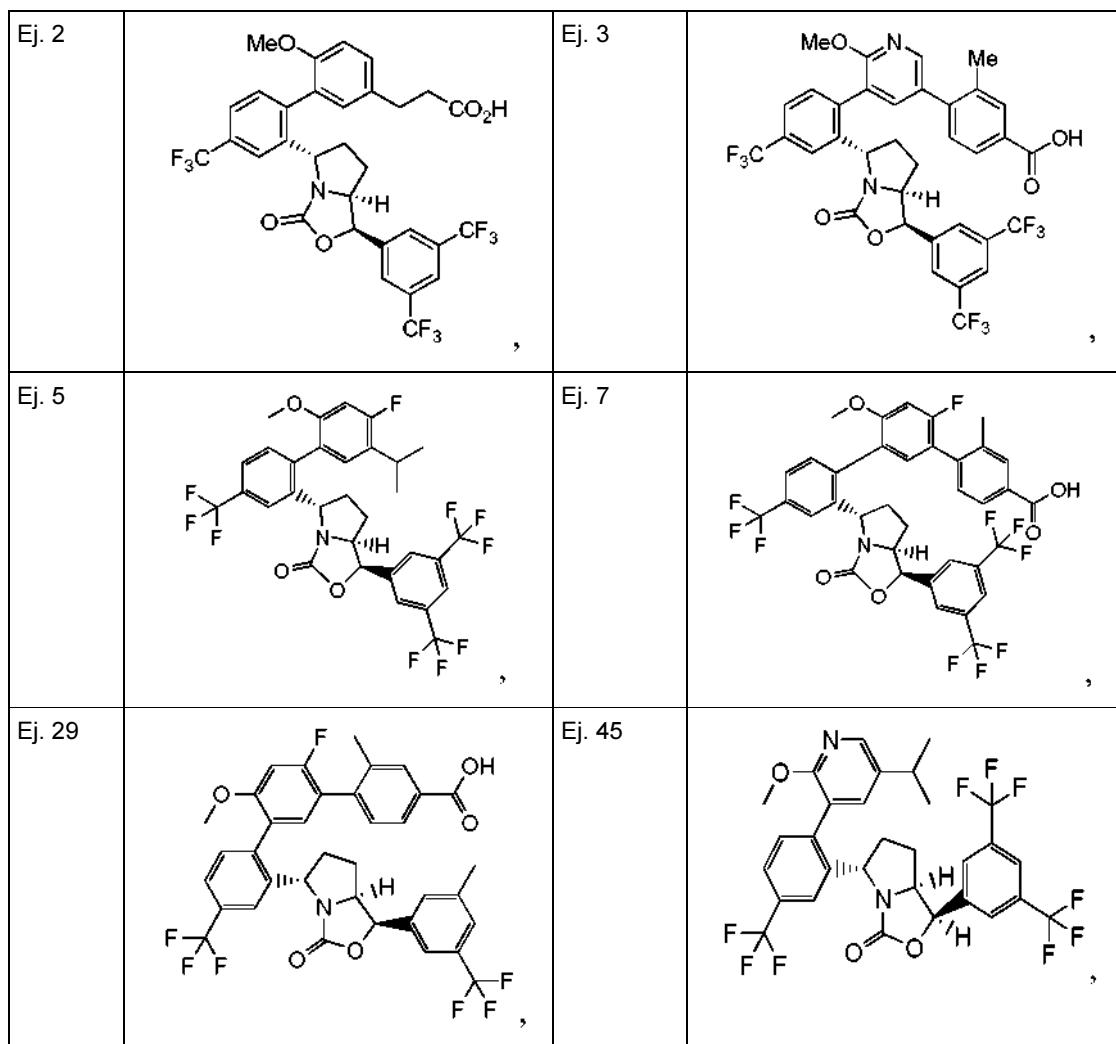
Ej. 73		Ej. 74	
Ej. 75		Ej. 76	
Ej. 77		Ej. 78	
Ej. 79		Ej. 80	
Ej. 81		Ej. 82	

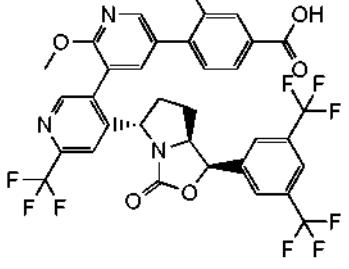
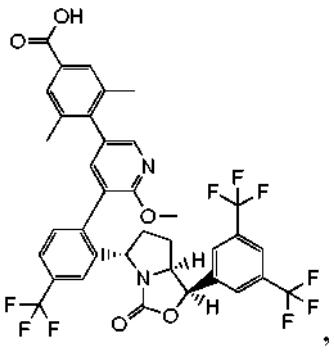
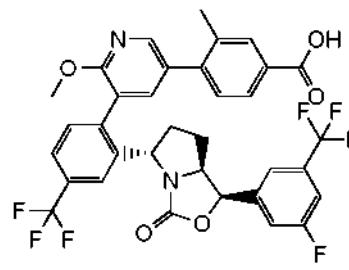
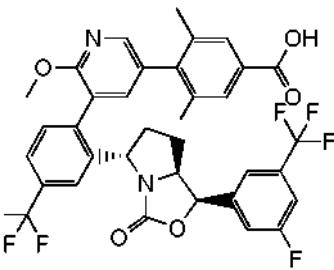


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura que sigue a continuación:

5

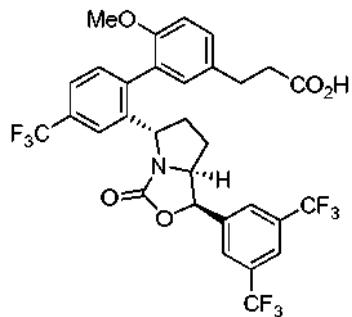


Ej. 54		Ej. 56	
Ej. 63		o Ej. 64	

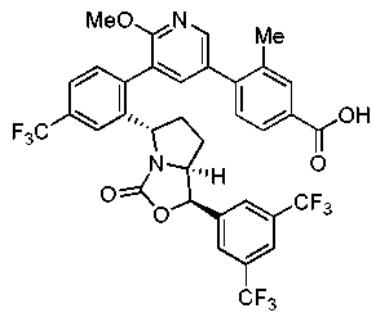
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

5

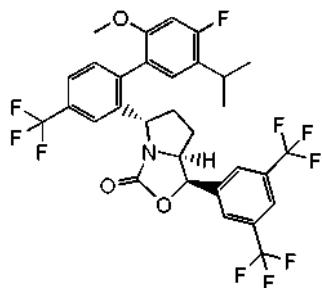


10. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

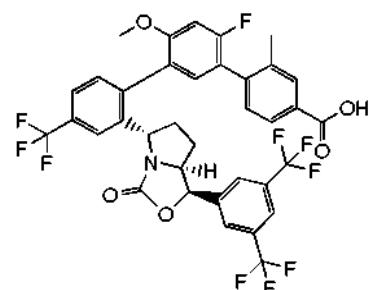


10

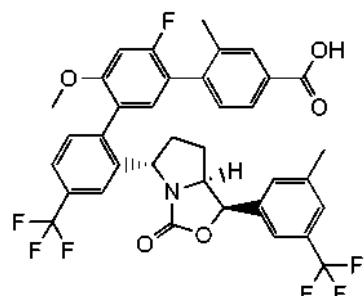
11. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



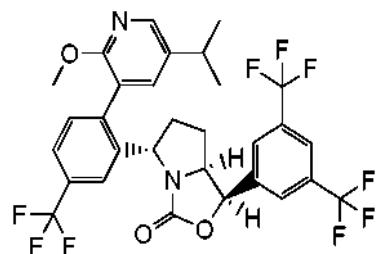
5 12. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



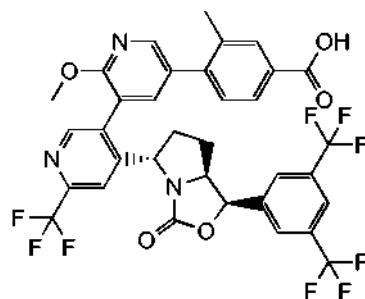
10 13. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



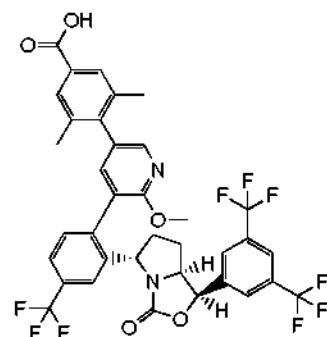
14. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



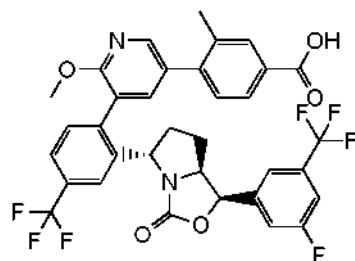
15. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



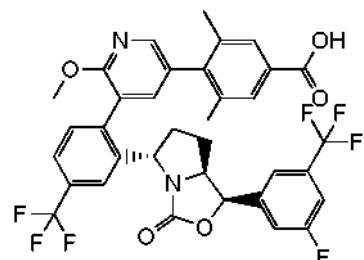
5 16. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



10 17. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

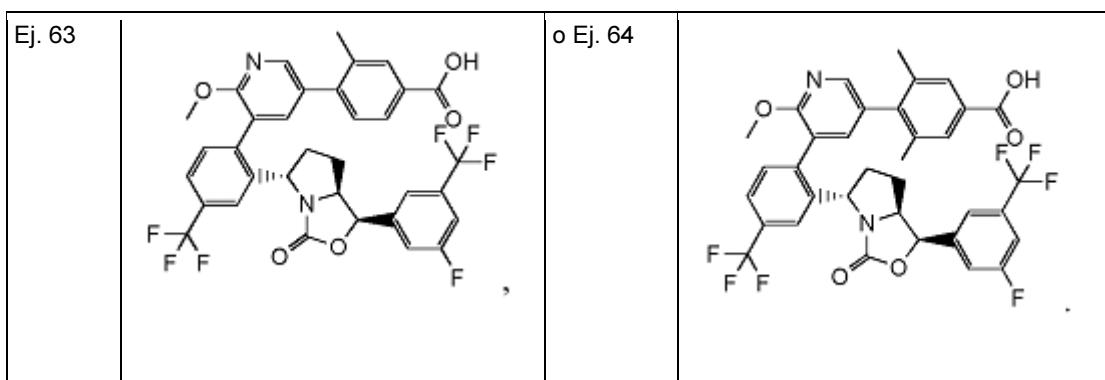


18. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

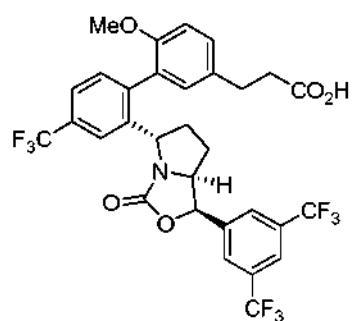


19. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura que sigue a continuación:

Ej. 2		Ej. 3	
Ej. 5		Ej. 7	
Ej. 29		Ej. 45	
Ej. 54		Ej. 56	

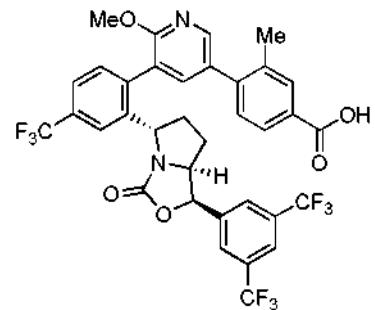


20. El compuesto de la reivindicación 19 que tiene la estructura:

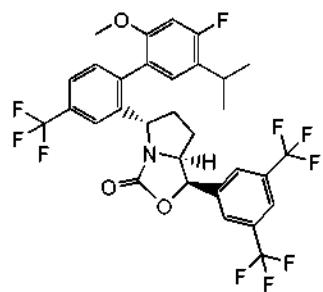


5

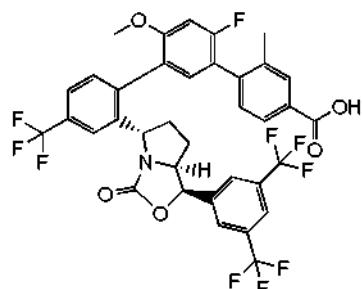
21. El compuesto de la reivindicación 19 que tiene la estructura:



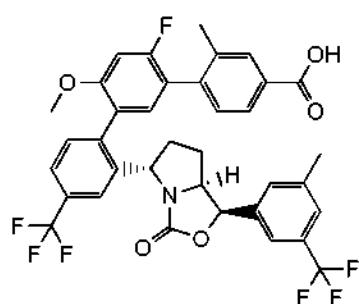
10 22. El compuesto de la reivindicación 19 que tiene la estructura:



23. El compuesto de la reivindicación 19 que tiene la estructura:

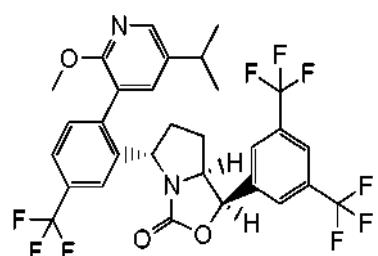


5 24. El compuesto de la reivindicación 19 que tiene la estructura:

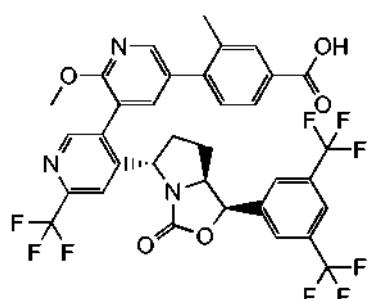


25. El compuesto de la reivindicación 19 que tiene la estructura:

10

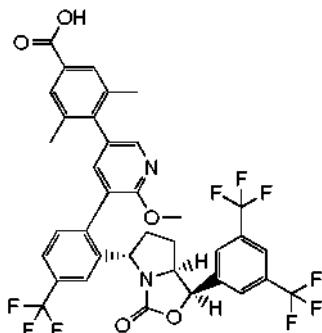


26. El compuesto de la reivindicación 19 que tiene la estructura:

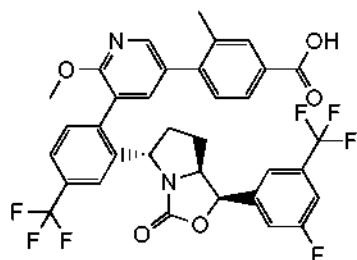


15

27. El compuesto de la reivindicación 19 que tiene la estructura:

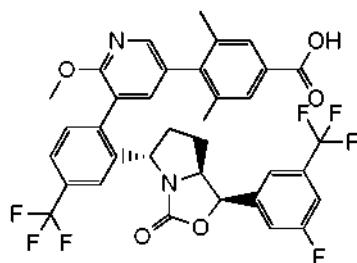


5 28. El compuesto de la reivindicación 19 que tiene la estructura:



29. El compuesto de la reivindicación 19 que tiene la estructura:

10



30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

20 32. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de aterosclerosis.

33. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para aumentar el HDL-C.

25

34. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para reducir el LDL-C.

35. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de dislipidemia.

36. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, ictus, infarto de miocardio,

lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad, endotoxemia o síndrome metabólico; o para prevenir o retrasar la evolución de la enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades neurodegenerativas.

- 5 37. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otros fármacos.
- 10 38. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otros fármacos para su uso en el tratamiento de aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetaipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, ictus, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad, endotoxemia o síndrome metabólico; para prevenir o retrasar la evolución de la enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades neurodegenerativas; o para aumentar el HDL-C o para reducir el
- 15 LDL-C.