



Industria
SUPERIN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-085787- -00000-0000

Fecha: 2014-04-22 16:56:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: INHIBIDOR DE CETP DE OXAZOLIDINONA BICÍCLICO FUSIONADO

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907

Estados Unidos de América.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de abril de 2014

P2014/000059



No. 14-085787- -00000-0000

Fecha: 2014-04-22 16:56:30

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 56

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000059

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP.Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907 (US).Nacionalidad o Domicilio: Estados UnidosLugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/061842

Fecha

Octubre 25, 2012Publicación Internacional No. WO 2013/063217

Fecha

Mayo 02, 2013

6

Título (54) INHIBIDOR DE CETP DE OXAZOLIDINONA BICÍCLICO FUSIONADOClasificación Internacional (51) C07D 498/04, A61K 31/4188, A61P 9/10

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 28, 2011

(31) Número de Solicitud

61/552,592

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

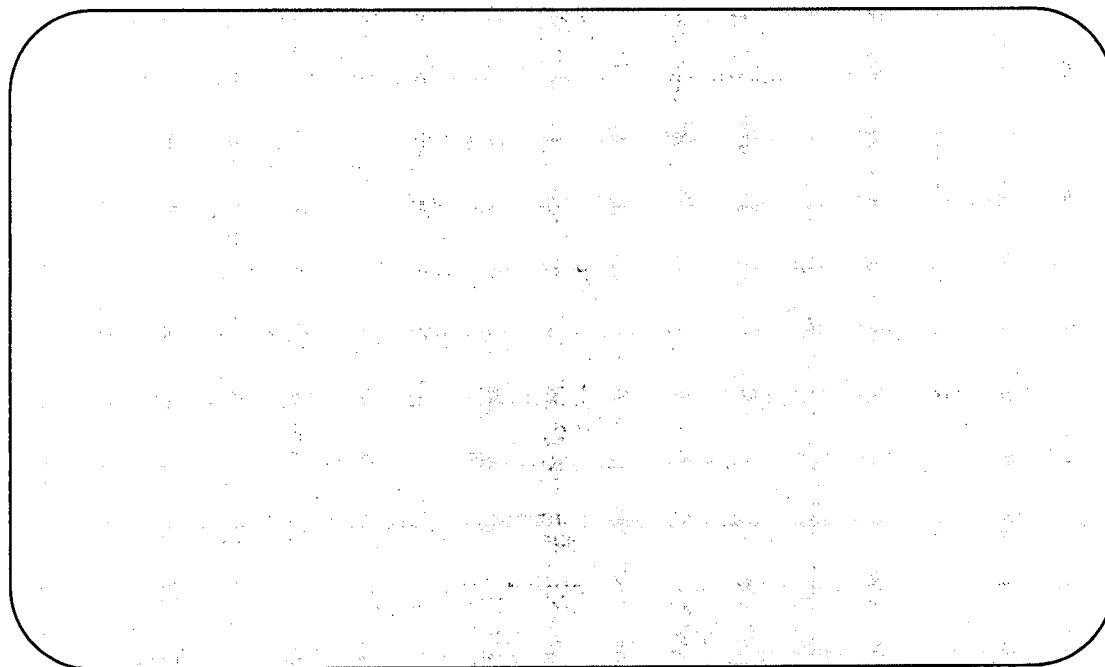
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/061842

Pengcheng Patrick SHAO

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

Feng YE

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense

Petr VACHAL

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Checoslovaco

Deyou SHI

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Revathi Reddy KATIPALLY

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Jian LIU

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Wanying SUN

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0041766

Bogotá D.C., Abril 21 de 2014 - 14:02:17

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	609953610	16/04/2014	9.497.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-085787- -00000-0000

Fecha: 2014-04-22 16:56:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 16

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

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

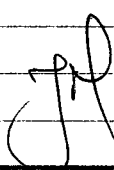
, Abril 21 de 2014 - 14:02:20

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS
Dependencia: 2020	Fecha: <u>2014</u> / <u>04</u> / <u>22</u> AAAA MM DD
Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicador:	Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-85787	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 8 ARCHIVOS: 8 EN FORMATO PDF, (LOS CUALES FUERON PROCESADOS). EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO 5





No. 14-085787- -00000-0000

Fecha: 2014-04-22 16:56:30

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 6

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000059

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**
Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907 (US).
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. x NIT

C.E. Otro

Cual

Número 79.782.747
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/061842 Fecha Octubre 25, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/063217 Fecha Mayo 02, 2013

6

Título (54) INHIBIDOR DE CETP DE OXAZOLIDINONA BICÍCLICO FUSIONADO

Clasificación Internacional (51) C07D 498/04, A61K 31/4188, A61P 9/10

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 28, 2011

(31) Número de Solicitud

61/552,592

9

Comprobante de pago No. 14- Fecha

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 del PCT.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos). Secuencias.

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP)

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/061842

Pengcheng Patrick SHAO

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

Feng YE

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense

Petr VACHAL

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Checoslovaco

Deyou SHA

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Revathi Reddy KATIPALLY

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

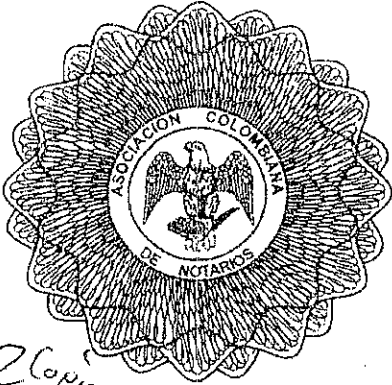
Jian LIU

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Wanying SUN

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

WK 11657662



2 (copia)

18 ENE 2010

.. ESCRITURA PUBLICA NUMERO: (0 0 2 6)

CERO CERO VEINTISEIS. /-----

En la ciudad de Bogotá, Distrito

Capital, República de Colombia, a los

Quince ----- (15) días del mes de

Enero ----- del año dos mil diez -----

(2010), ante mi MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

-----NOTARIA(O) CUARENTA Y
SEIS (46) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura
pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION POR CARLOS
REINALDO OLARTE GARCIA, JAMES IAN RAISBECK
LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, Y NATALIA
CASTRO VELEZ -----

C.C. Nos. 79.782.747, 79.376.996, 80.412.281 Y 52.008.577.-----

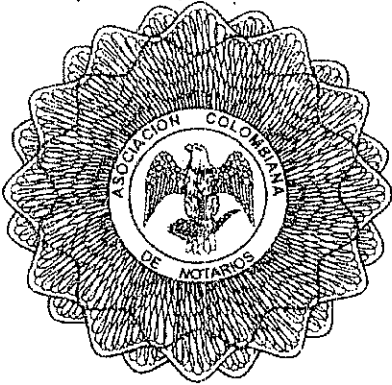
Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con
sociedad conyugal vigente, JAMES IAN RAISBECK LLINAS
mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la
cédula de ciudadanía número 79.376.996, de estado civil casado
con sociedad conyugal vigente, JUAN GUILLERMO MOURE
PEREZ, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la
cédula de ciudadanía número 80.412.281, de estado civil casado
con sociedad conyugal vigente y NATALIA CASTRO VELEZ,
mayor de edad, vecina de Bogotá, identificada con la cédula de
ciudadanía número 52.008.577, de estado civil casada con
sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y
dijeron:-----

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cuatro (4) folios autenticados, un poder, y sus traducciones el cual es del siguiente tenor: --

PODER GENERAL.-----

El suscrito, MERCK SHARP & DOHME, CORP domiciliado en 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907 United States of America nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la república de Bolivia, La República del Ecuador, la Republica del Perú y la Republica Bolivariana de Venezuela ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al



otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que expresa la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin todas las

medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses- -----

Firma X (ilegible) Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents.-

Fecha November 19 2009 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA.-----

Certificación Notarial- -----

En esta fecha, November 19 -----

El notario Público suscrito Certifica:-----

1. Que Mark R. Daniel mayor de edad y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA suscribió el documento que antecede -----

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP, -----

3. Que MERCK SHARP & DOHME con sede principal en 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America esta legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden el objeto social. --

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.-----

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos. (Sigue texto sin traducir)-----

Traducción oficial de un documento cuyo original está en

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

inglés.-----

APOSTILLA

(Convención de la Haya du 5 octobre 1961)

1. País: Distrito de Columbia Estados Unidos de América-----

El presente documento público-----

2. ha sido firmado Por: Violet Burgess-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey. ---

4. Lleva el sello/ estampilla de: Violet Burgess, Notario.- ----

Certificado

5 En: ----- Trenton, New Jersey

6. El: ----- 25 de noviembre de 2009

7. Por: ----- R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey

8. Bajo el No.: ----- A380889

9. Sello/ estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"

10. Firma: ----- (Firmado)

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.-----

Documento: "Apostilla"-----

Fecha: 11 de Diciembre de 2009.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia).-----

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá D.C.-----

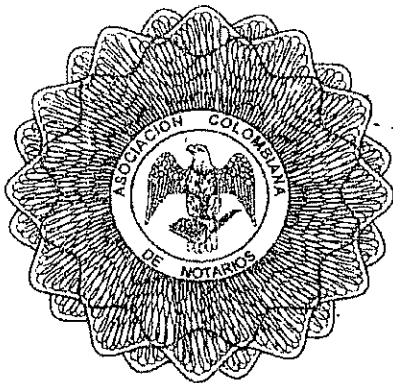
Teléfonos (571) 218 23 08 (571) 623 29 25.- -----

E-mail: treser1@yahoo.com-----

Traducción # 14-278.- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de

WK 11657664



su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

La notaría advierte a los interesados que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).- -----

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos

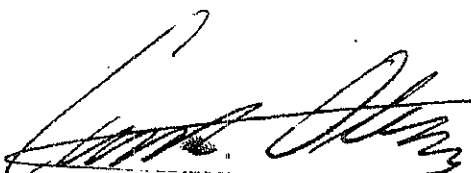
ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel
Notarial Nos .WK 11657662, WK 11657663, WK 11657664 Y WK 11657665. /-

DERECHOS LEGALES: \$ 42.860.00. - / - - - - -

RESOLUCIONES 9306 Y 9500 DE 2008 - - - - -

IVA \$ 11.682.00. - / - - - - -



CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 Btd

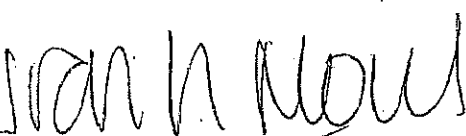
TEL: 6017700



JAMES IAN RAISBECK LLINAS

C.C.No. 79.376.996 Btd

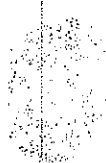
TEL: 6017700



JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ

C.C.No. 80412281

TEL: 6017700



NATALIA CASTRO VELEZ,

C.C.No. 5200857.

TEL: 6017700.

Apostilla:

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Violet Burgess
3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de: Violet Burgess, Notario

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey
6. El: 25 de noviembre de 2009
7. Por: R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A380889
9. Sello / estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"
10. Firma: (Firmado)

Certificado No. 115832008

Verifique este certificado por internet en:

[https://www1.state.nj.us/TYTR-](https://www1.state.nj.us/TYTR-StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp)

[StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp](https://www1.state.nj.us/TYTR-StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Apostilla"

Fecha: 11 de diciembre de 2009.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: jeseser1@yahoo.com

Traducción # 14-278

Traductor

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 DIC 19 A 12:07

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

003841

Jorge Sierra
UNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

The undersigned, **General Power**

El suscrito, **Poder General**

MERCK SHARP & DOHME CORP.

domiciled in

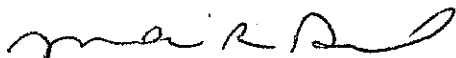
domiciliado en

126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907

United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.



Signature/Firma: X

Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents

Date/Fecha: November 17,

2009

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA

Diagonal 34 N° 5 - 28, Bogotá D.C., Colombia

Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

NOTARIA CUARENTA Y SEIS
HELE LUZ ALDINO LOZANO

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, November 17

2009

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP.

3. That MERCK SHARP & DOHME CORP,

having its principal place of business located in 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Corporate Resolution No. 5 - Patent Matters adopted November 3, 2009

C. St. Ruyter
NOTARY PUBLIC (Signature):

VIOLET BURGESS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires May 30, 2012

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
VIOLET BURGESS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
VIOLET BURGESS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF NOVEMBER 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A380889
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



NOTARIA CUARENTA Y SEIS
Hella Luz Altamir Lozano

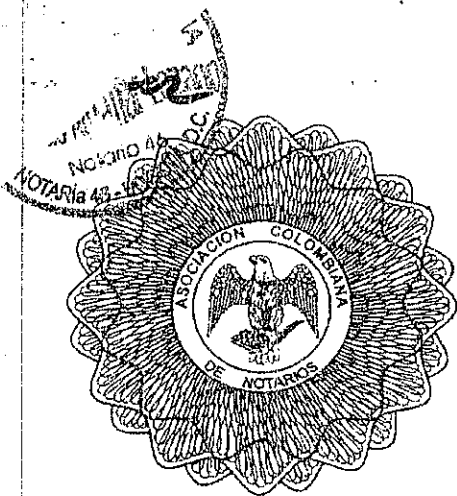
Certificate Number: 115832008

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



WK 11657665



ESTA HOJA HACE PARTE DE LA
 ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (0 0 2 6)
 DE FECHA: 15 DE ENERO DE 2.010. - - - -
 NOTARIA CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA
 REFERENTE A LA
 PROTOCOLIZACION DE CARLOS
 REINALDO OLARTE GARCIA,

JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE
 PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ. - - - - -

Maria Eugenia Rojas de Urqueta
 MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) CUARENTA Y SEIS (46) D

redb.



liber y Tercera 3^{ra};
 fotocopia de la Escritura Pública No. 26
 de fecha 15 de Enero de 2010
 Tomada de su original que expido en
Siete (7) hojas útiles de papel
 común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

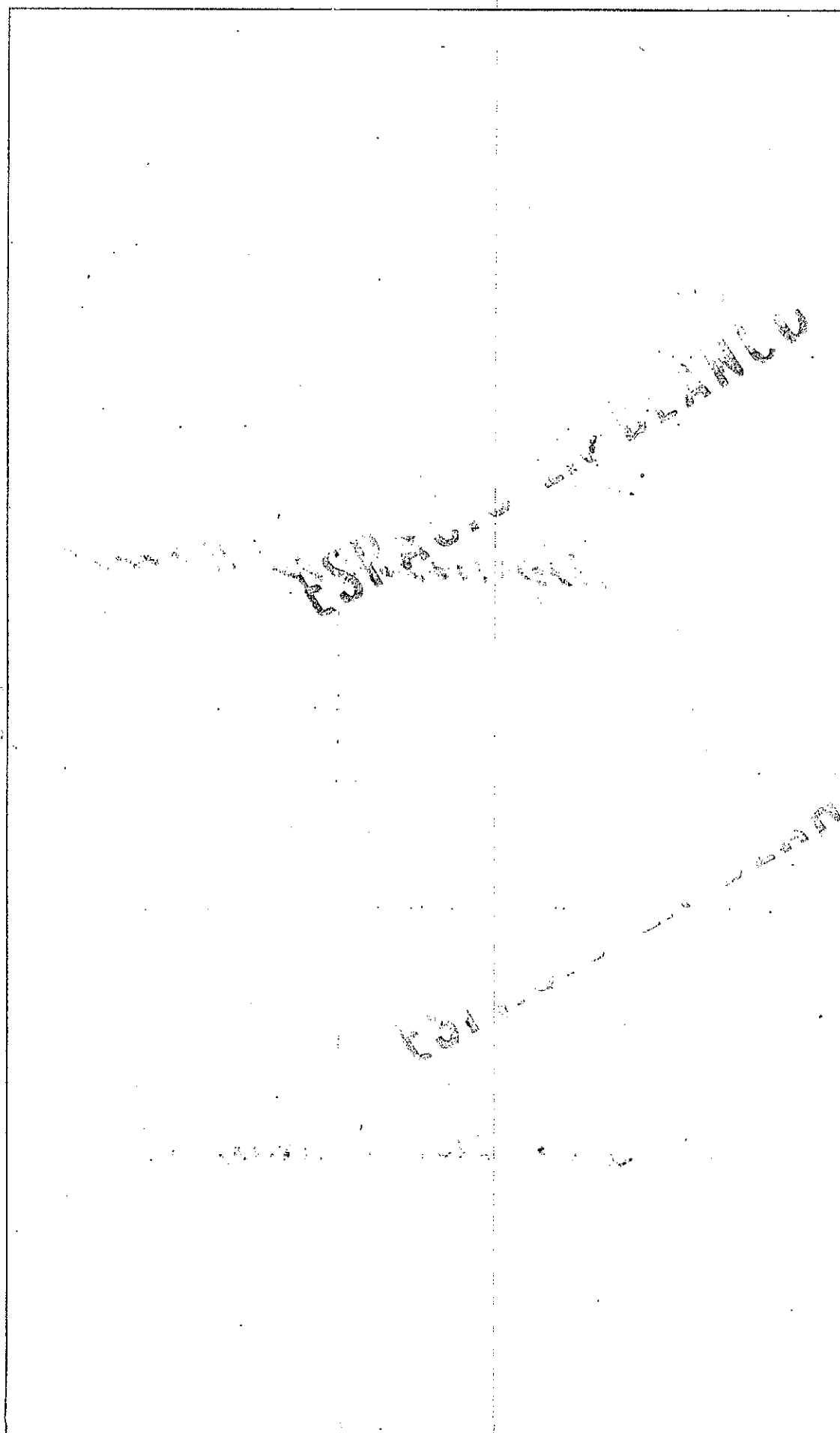
Interesado

Oído en Bogotá, D.C., a 10 MAR. 2010
 La Notaria Cuarenta y Seis de Bogotá, D.C.

Helia Luz Altamira Lozano



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from SHAO, Pengcheng Patrick to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from YE, Feng to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from VACHAL, Petr to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from SHA, Deyou to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from KATIPALLY, Revathi Reddy to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from LIU, Jian to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from SUN, Wanying to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)

23150

6/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/552,592 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from SHAO, Pengcheng Patrick to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-3-1(i v)		an assignment from YE, Feng to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-3-1(i v)		an assignment from VACHAL, Petr to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-3-1(i v)		an assignment from SHA, Deyou to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-3-1(i v)		an assignment from KATIPALLY, Revathi Reddy to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-3-1(i v)		an assignment from LIU, Jian to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)
VIII-3-1(i v)		an assignment from SUN, Wanying to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 12 October 2012 (12.10.2012)



(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/US2012/061842

(22) International Filing Date:

25 October 2012 (25.10.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/552,592 28 October 2011 (28.10.2011) US

(71) Applicant: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(71) **Applicants (for US only):** **SHAO, Pengcheng Patrick** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **YE, Feng** [CA/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **VACH-AL, Petr** [CZ/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **SHA, Deyou** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **KATIPALLY, Revathi Reddy** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **LIU, Jian** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **SUN, Wanying** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

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

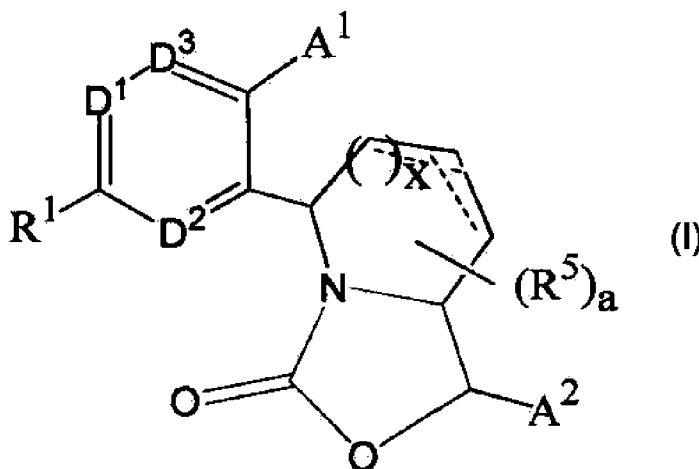
(84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,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

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

[Continued on next page]

(54) Title: FUSED BICYCLIC OXAZOLIDINONE CETP INHIBITOR



(57) **Abstract:** Compounds having the structure of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts of the compounds, are CETP inhibitors and are useful for raising HDL-cholesterol, reducing LDL-cholesterol, and for treating or preventing atherosclerosis.



Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

TITLE OF THE INVENTION

FUSED BICYCLIC OXAZOLIDINONE CETP INHIBITOR

FIELD OF THE INVENTION

5 This invention relates to chemical compounds that inhibit cholesterol ester transfer protein (CETP) and are expected to have utility in raising HDL-C, lowering LDL-C, and in the treatment and prevention of atherosclerosis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Atherosclerosis and its clinical consequences, including coronary heart disease (CHD), stroke and peripheral vascular disease, represent a truly enormous burden to the health care systems of the industrialized world. In the United States alone, approximately 13 million patients have been diagnosed with CHD, and greater than one half million deaths are attributed to CHD each year. Further, this toll is expected to grow over the next quarter century as an
15 epidemic in obesity and diabetes continues to grow.

 It has long been recognized that in mammals, variations in circulating lipoprotein profiles correlate with the risk of atherosclerosis and CHD. The clinical success of HMG-CoA reductase inhibitors, especially the statins, in reducing coronary events is based on the reduction of circulating low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), levels of which correlate directly with
20 an increased risk for atherosclerosis. More recently, epidemiologic studies have demonstrated an inverse relationship between high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels and atherosclerosis, leading to the conclusion that low serum HDL-C levels are associated with an increased risk for CHD.

 Metabolic control of lipoprotein levels is a complex and dynamic process
25 involving many factors. One important metabolic control in man is the cholesteryl ester transfer protein (CETP), a plasma glycoprotein that catalyzes the movement of cholesteryl esters from HDL to the apoB containing lipoproteins, especially VLDL (see Hesler, C.B., et. al. (1987) *Purification and characterization of human plasma cholesteryl ester transfer protein. J. Biol. Chem.* **262**(5), 2275-2282)). Under physiological conditions, the net reaction is a heteroexchange
30 in which CETP carries triglyceride to HDL from the apoB lipoprotein and transports cholesterol ester from HDL to the apoB lipoprotein.

 In humans, CETP plays a role in reverse cholesterol transport, the process whereby cholesterol is returned to the liver from peripheral tissues. Intriguingly, many animals do not possess CETP, including animals that have high HDL levels and are known to be resistant
35 to coronary heart disease, such as rodents (see Guyard-Dangremont, V., et. al., (1998) *Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility, Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* **120**(3), 517-525). Numerous epidemiologic studies correlating the effects of natural variation in CETP

activity with respect to coronary heart disease risk have been performed, including studies on a small number of known human null mutations (see Hirano, K.-I., Yamashita, S. and Matsuzawa, Y. (2000) *Pros and cons of inhibiting cholesteryl ester transfer protein*, *Curr. Opin. Lipidol.* **11**(6), 589-596). These studies have clearly demonstrated an inverse correlation between plasma HDL-C concentration and CETP activity (see Inazu, A., et. al. (2000) *Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis*, *Curr. Opin. Lipidol.* **11**(4), 389-396), leading to the hypothesis that pharmacologic inhibition of CETP lipid transfer activity may be beneficial to humans by increasing levels of HDL-C while lowering LDL-C.

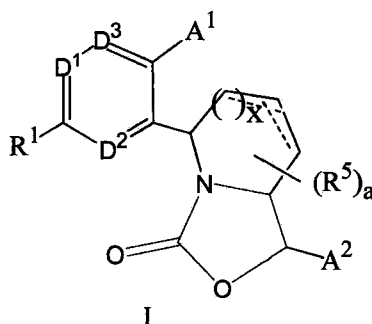
Despite the significant therapeutic advance that statins such as simvastatin and atorvastatin represent, statins only achieve a risk reduction of approximately one-third in the treatment and prevention of atherosclerosis and ensuing atherosclerotic disease events. Currently, few pharmacologic therapies are available that favorably raise circulating levels of HDL-C. Certain statins and some fibrates offer modest HDL-C gains. Niacin provides an effective therapy for raising HDL-C but suffers from patient compliance issues, due in part to side effects such as flushing. Drugs that inhibit CETP (CETP inhibitors) have been under development with the expectation that they will effectively raise HDL cholesterol levels and also reduce the incidence of atherosclerosis in patients. Torcetrapib was the first drug that was tested in a long-term outcomes clinical trial. The clinical trial of torcetrapib was terminated early due to a higher incidence of mortality in patients to whom torcetrapib and atorvastatin were administered concomitantly compared with patients who were treated with atorvastatin alone. The cause of the increased mortality is not completely understood, but it is not believed to be associated with the CETP inhibiting effects of the drug. Dalcetrapib was recently tested in a Phase III outcomes trial, which was terminated early because the interim data did not show a clinical benefit. There were no safety issues detected for dalcetrapib.

Anacetrapib is currently the only CETP inhibitor being tested in a large scale Phase III clinical outcomes trial. Data from the recently completed DEFINE Phase II/III trial of anacetrapib are promising. Patients who were treated with anacetrapib along with baseline statin therapy showed an increase of HDL-C of 138% and a decrease of LDL-C of 40% compared with patients who were treated with just a statin. See: *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2406-15. The DEFINE study was not carried out on a large enough scale to serve as a pivotal outcomes trial, but the data in the DEFINE trial were sufficient to indicate that an increase in mortality for patients treated with anacetrapib is unlikely. Additional drug candidates are in development. Evacetrapib currently appears to be the next CETP inhibitor that will proceed to a Phase III outcomes trial. Additional compounds are being sought that may have properties that are advantageous compared with the CETP inhibitors that have so far been studied or are currently being studied. Such properties may include, for example, higher potency, reduced off-target activity, better pharmacodynamics, higher bioavailability, or a reduced food effect compared with

many of the highly lipophilic compounds that have so far been studied. "Food effect" refers to the variability in exposure to the active drug that occurs depending on when the patient had last eaten, whether or not the drug is administered with food, and the fat content of the food.

5 SUMMARY OF THE INVENTION

The compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is a potent CETP inhibitor, having the utilities described below:



In Formula I, R¹ is H, -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, -OC₂-C₅ alkynyl, -OH, halogen, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, HET(3), or C₃-₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are each optionally substituted with 1-7 halogens, and wherein HET(3) and C₃-₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds are optionally substituted with 1-3 substituent groups which are each independently halogen, -C₁-C₃ alkyl, -OC₁-C₃ alkyl, -C₂-C₃ alkenyl, -OC₂-C₃ alkenyl, -C₂-C₃ alkynyl, or -OC₂-C₃ alkynyl, wherein -C₁-C₃ alkyl, -OC₁-C₃ alkyl, -C₂-C₃ alkenyl, -OC₂-C₃ alkenyl, -C₂-C₃alkynyl, and -OC₂-C₃ alkynyl are each optionally substituted with 1-7 halogens;

R⁶ and R⁷ are each independently H or -C₁-C₅ alkyl;

R⁸ is H or -C₁-₅alkyl optionally substituted with 1-7 halogens;

HET(3) is a 3-6 membered heterocyclic ring having 1-3 heteroatom groups which are each independently N, NH, O, S, S(O), or S(O)₂ and optionally having 1-3 double bonds;

x is 0 or 1;

The dashed lines in Formula I represent one optional double bond between 2 adjacent carbon atoms;

D¹ is N or CR²;

D² is N or CR³;

D³ is N or CR⁴;

R², R³, and R⁴ are each independently H, -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, -OC₂-C₅ alkynyl, -OH, halogen, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or -SO₂NR⁶R⁷, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are optionally substituted with 1-7 halogens;

Each R⁵ is independently -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, -OC₂-C₅ alkynyl, -OH, halogen, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or -SO₂NR⁶R⁷, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are optionally substituted with 1-7 halogens;

A¹ is phenyl, HET(1), or C₃-C₈ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, wherein A¹ is optionally substituted with one substituent group Z and is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, -OC₂-C₅ alkynyl, halogen, -OH, or -CN, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are optionally substituted with 1-7 halogens;

Each HET(1) is a 5- or 6-membered heterocyclic ring having 1-4 heteroatom groups which are each independently -N-, -NH-, -S-, -O-, -S(O)-, or -S(O)₂-, optionally having one group -C(=O)-, and optionally having 1-3 double bonds;

Z is A³, -C₁-C₃alkylene-CO₂R⁸, -C₁-C₃alkylene-C(O)NR⁶R⁷, -C₁-C₃alkylene-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, or -C₁-C₃alkylene-HET(2), wherein -C₁-C₃alkylene in all uses is optionally substituted with 1-7 halogens, and HET(2) is optionally substituted with 1-3 substituents which are independently -C₁-3alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, -OC₁-3alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, halogen or NR⁶R⁷.

A³ is phenyl, C₃-C₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, or HET(1), wherein A³ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, -OC₂-C₅ alkynyl, halogen, -OH, or -CN, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are optionally substituted with 1-7 halogens; and A³ is optionally substituted with one group which is HET(2), -C₁-4 alkylene-CO₂R⁸, -C₁-4alkylene-C(O)NR⁶R⁷, -C₁-C₄alkylene-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or -SO₂NR⁶R⁷, wherein -C₁-C₄alkylene in all uses is optionally substituted with 1-7 halogens; and wherein HET(2) is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently halogen, -C₁-5alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, -OC₁-5alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, or NR⁶R⁷;

HET(2) is a 5-6 membered heterocyclic ring having 1-3 heteroatom groups which are each independently N, NH, O, or S, optionally having one group -C(=O), and optionally having 1-3 double bonds;

A² is phenyl or HET(1), wherein A² is optionally substituted with 1-3 substituent groups which are each independently -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, -OC₂-C₅ alkynyl, halogen, -CN, -OH, or C₃-6cycloalkyl, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are optionally substituted with 1-7 halogens, and C₃-6cycloalkyl is optionally substituted with 1-3 substituents which are each independently halogen, -C₁-C₃ alkyl, or -OC₁-C₃ alkyl, wherein -C₁-C₃ alkyl and -OC₁-C₃ alkyl are each optionally substituted with 1-7 halogens; and a is 0 or an integer from 1-3.

In the compound of Formula I or Formula Ia, and in subgroups and other embodiments of the invention, alkyl groups and substituents based on alkyl groups, such as alkoxy, may be linear or branched unless otherwise indicated.

In general, references to the compound(s) of formula I or Ia are meant to also include subsets of compounds of formula I and Ia as may be defined herein, and also are meant to include the specific numbered examples provided herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In further embodiments of the invention, the substituent groups defined above may have alternative values independent of one another, as written below. Such embodiments include pharmaceutically acceptable salts when such salts are possible.

In many embodiments, R¹ is -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, halogen, -NR⁶R⁷, HET(3), or C₃-6 cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, wherein -C₁-C₅ alkyl and -OC₁-C₅ alkyl are optionally substituted with 1-7 halogens, and wherein HET(3) and C₃-6 cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds are optionally substituted with 1-3 substituent groups which are each independently halogen, CH₃, CF₃, OCH₃, or OCF₃.

In many embodiments, R¹ is CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halogen, or -NR⁶R⁷.

In many embodiments, R¹ is CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, F, Cl, or -NR⁶R⁷.

In many embodiments, R¹ is CF₃, F, or -N(CH₃)₂.

In many embodiments, R⁶ and R⁷ are each independently H or -C₁-C₃ alkyl.

In many embodiments, R⁶ and R⁷ are each independently H or -CH₃.

In many embodiments, R², R³, and R⁴ are each independently H, -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, or halogen, wherein -C₁-C₅ alkyl and -OC₁-C₅ alkyl are optionally substituted with 1-7 halogens.

In many embodiments, R², R³, and R⁴ are each independently H, C₁-3alkyl, -OC₁-3alkyl, or halogen, wherein -C₁-C₃ alkyl and -OC₁-C₃ alkyl are optionally substituted with 1-3 halogens.

In many embodiments, R², R³, and R⁴ are each independently of one another -C₁-3alkyl, F, or Cl.

In many embodiments, R² is H, CH₃, or -CH(CH₃)₂.

In many embodiments, R² is H or -C₁₋₃alkyl.

In many embodiments, R² is H or -C₁₋₃alkyl, and R³ and R⁴ are each independently of R² and of each other H or CH₃.

In many embodiments, R³ is H or -C₁₋₃alkyl.

In many embodiments, R⁴ is H or -C₁₋₃alkyl.

In many embodiments, at least one of D¹, D², or D³ is CR², CR³, or CR⁴.

In many embodiments, each R⁵ is independently -C₁₋₅ alkyl, -OC₁₋₅ alkyl, or halogen, wherein -C₁₋₅ alkyl and -OC₁₋₅ alkyl are optionally substituted with 1-7 halogens.

In many embodiments, each R⁵ is independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, or halogen.

In many embodiments, R⁵ is H or CH₃.

In many embodiments, R⁸ is H or -C₁₋₃alkyl optionally substituted with 1-3 halogens.

In many embodiments, R⁸ is H or -CH₃.

In many embodiments, A¹ is phenyl, HET(1), or C₃₋₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, wherein A¹ is optionally substituted with one substituent group Z and is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently halogen, -OH, -CN, -C₁₋₅alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, or -OC₁₋₅alkyl optionally substituted with 1-7 halogens.

In many embodiments, A¹ is phenyl, HET(1), or C₃₋₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, wherein A¹ is optionally substituted with one substituent group Z and is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently -C₁₋₃alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, -OC₁₋₃alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, halogen, -OH, or -CN.

In many embodiments, A¹ is phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, thienyl, furyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclopentyl, or cyclopentenyl, wherein A¹ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently F, Cl, -OCH₃, -OCF₃, -C₁₋₃alkyl, -CN, or CF₃, and optionally one substituent group Z.

In many embodiments, A¹ is phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, thienyl, furyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclopentyl, or cyclopentenyl, wherein A¹ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently F, Cl, -OCH₃, -OCF₃, isopropyl, -CN, -CH₃, or CF₃, and optionally one substituent group Z.

In many embodiments, A¹ is phenyl, pyridyl, thienyl, furyl, cyclohexenyl, or cyclopentenyl, wherein A¹ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently F, Cl, -OCH₃, isopropyl, -CN, -CH₃, or CF₃, and optionally one substituent group Z.

In many embodiments, A² is phenyl or HET(1), wherein A² is optionally substituted with 1-3 substituent groups which are each independently C₁₋₅alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, -OC₁₋₅alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, halogen, -OH, -CN, or C₃₋₆cycloalkyl optionally substituted with 1-3 substituents which are each independently halogen, CF₃, CH₃, -OCF₃, or -OCH₃.

In many embodiments, A² is phenyl or HET(1), wherein A² is substituted with 1-3 substituent groups which are each independently C₁₋₅alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, -OC₁₋₅alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, halogen, -OH, -CN, or C₃₋₆cycloalkyl optionally substituted with 1-3 substituents which are each independently halogen, CF₃, CH₃, -OCF₃, or -OCH₃.

In many embodiments, A² is phenyl or HET(1), wherein A² is substituted with 1-3 substituent groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halogen, -CN, -OH, or C₃₋₄cycloalkyl optionally substituted with 1-3 substituents which are each independently halogen, CF₃, CH₃, -OCF₃, or -OCH₃.

In many embodiments, A² is phenyl or HET(1) wherein A² is substituted with 1-3 substituent groups which are each independently CF₃, CH₃, F, Cl, -CN, or cyclopropyl.

In many embodiments, A² is phenyl, which is substituted with 1-2 substituent groups which are each independently CF₃, CH₃, F, or Cl.

In many embodiments, A³ is phenyl, C₃₋₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, or HET(1), wherein A³ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently -C₁₋₅ alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, -OC₁₋₅ alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, -OH, or halogen, and is optionally substituted with one group which is HET(2), -C₁₋₂ alkylene-CO₂R⁸, -C₁₋₂alkylene-C(O)NR⁶R⁷, -C₁₋₂alkylene-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or -SO₂NR⁶R⁷, wherein -C₁₋₂alkylene is optionally substituted with 1-3 halogens; and wherein HET(2) is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently halogen, -C₁₋₅alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, -OC₁₋₅alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, or NR⁶R⁷.

In many embodiments, A³ is phenyl, C₃₋₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, or HET(1), wherein A³ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently -C₁₋₅ alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, -OC₁₋₅ alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, or halogen, and is optionally substituted with one group which is HET(2), -C₁₋₂ alkylene-CO₂R⁸, -C₁₋₂alkylene-C(O)NR⁶R⁷, -C₁₋₂alkylene-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or -SO₂NR⁶R⁷, wherein -C₁₋₂alkylene is optionally substituted with

1-3 halogens; and wherein HET(2) is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently halogen, -C₁₋₅alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, -OC₁₋₅alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, or NR⁶R⁷.

In many embodiments, A³ is phenyl, C₃-C₆ cycloalkyl, or HET(1), wherein A³ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, or halogen, and is optionally substituted with one group which is HET(2), -(CH₂)₁₋₂-CO₂R⁸, -(CH₂)₁₋₂-C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₁₋₂-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or -SO₂NR⁶R⁷, and HET(2) is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halogen, or NR⁶R⁷.

In many embodiments, A³ is phenyl, C₃-C₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, or HET(1), wherein A³ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OH, or halogen, and is optionally substituted with one group which is HET(2), -(CH₂)₁₋₂-CO₂R⁸, -(CH₂)₁₋₂-C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₁₋₂-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or -SO₂NR⁶R⁷, and HET(2) is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halogen, or NR⁶R⁷.

In many embodiments, A³ is phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, thienyl, furyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclopentyl, or cyclopentenyl, wherein A³ is optionally substituted with 1-2 groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, or halogen, and is optionally substituted with 1 group which is -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, or HET(2), wherein HET(2) is optionally substituted with 1-2 substituent groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halogen, or NR⁶R⁷.

In many embodiments, A³ is phenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, or HET(1), wherein HET(1) is pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, thienyl, furyl, or a 5-6-membered heterocyclic ring having 1-2 heteroatom groups which are independently -N-, -NH- or -O-, and optionally one -C(=O)- group, wherein A³ is optionally substituted with 1-2 groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OH, or halogen, and is optionally substituted with 1 group which is -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, or HET(2), wherein HET(2) is optionally substituted with 1-2 substituent groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halogen, or NR⁶R⁷.

In many embodiments, A³ is phenyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, or HET(1), wherein HET(1) is pyridinyl, 6-oxopiperidinyl, 2-oxo-1,3-oxazolidinyl, 2-oxo-1,3-oxazinanyl, or 5-oxopyrrolidinyl, wherein A³ is optionally substituted with 1-2 groups -CH₃, -OCH₃, or -OH, and is optionally substituted with 1 group -(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl), -(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl), or -CO₂R in which R is H or -CH₃.

In many embodiments, Z is A³, -(CH₂)₁₋₃-CO₂R⁸, -(CH₂)₁₋₃-C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₁₋₃-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, or -(CH₂)₁₋₃-HET(2), wherein HET(2) is optionally substituted with 1-3 substituents which are independently -C₁₋₃alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, -OC₁₋₃alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, halogen or NR⁶R⁷.

In many embodiments, Z is A³, -CH₂CH₂CO₂R⁸, -CH₂CH₂C(O)NR⁶R⁷, -CH₂CH₂SO₂NR⁶R⁷, or -CH₂CH₂-HET(2), wherein HET(2) is optionally substituted with 1-2 substituent groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halogen, or NR⁶R⁷.

In many embodiments, Z is A³, -CH₂CH₂CO₂R⁸, -CH₂CH₂-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl), or -CH₂CH₂-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl).

In many embodiments, each HET(1) is a 5- or 6-membered heterocyclic ring having 1-3 heteroatom groups which are each independently -N-, -NH-, -S-, or -O-, optionally having one group -C(=O)-, and optionally having 1-3 double bonds;

In many embodiments, each HET(1) is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring having 1-4 heteroatom groups which are each independently N, NH, S or O;

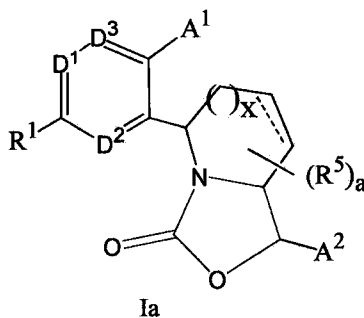
In many embodiments, HET(2) is a 5-membered heterocyclic ring having 1-3 heteroatom groups which are each independently N, NH, O, or S, optionally having one group -C(=O)-, and optionally having 1-3 double bonds.

In many embodiments, a is 0, 1, or 2.

In many embodiments, a is 0 or 1.

In many embodiments, a is 0.

In many embodiments, the compounds disclosed above and hereinafter can also be represented by Formula Ia, wherein the dashed line in the ring in Formula Ia is an optional double bond. The substituent groups described above for Formula I can also be used in Formula Ia.



In many embodiments, the dashed line in the ring in Formula Ia is an optional double bond when x is 0.

In many embodiments, x is 0. In many embodiments, x is 1.

Definitions and Abbreviations

"Ac" is acetyl, which is $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$.

"Alkyl" means saturated carbon chains which may be linear or branched or combinations thereof, unless the carbon chain is defined otherwise. Other groups having the prefix "alk", such as alkoxy and alkanoyl, also may be linear or branched or combinations thereof, unless the carbon chain is defined otherwise. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, and the like.

"Alkylene" groups are alkyl groups that are difunctional rather than monofunctional. For example, methyl is an alkyl group and methylene ($-\text{CH}_2-$) is the corresponding alkylene group. Alkyl groups that are shown as difunctional are alkylene groups, even if they are referred to as alkyl groups.

"Alkenyl" means carbon chains which contain at least one carbon-carbon double bond, and which may be linear or branched or combinations thereof. Examples of alkenyl include vinyl, allyl, isopropenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, and the like.

"Alkynyl" means carbon chains which contain at least one carbon-carbon triple bond, and which may be linear or branched or combinations thereof. Examples of alkynyl include ethynyl, propargyl, 3-methyl-1-pentynyl, 2-heptynyl and the like.

"Cycloalkyl" means a saturated carbocyclic ring having from 3 to 8 carbon atoms, unless otherwise stated. The term also includes a cycloalkyl ring fused to an aryl group. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like. "Cycloalkenyl" means a non-aromatic carbocyclic ring having one or more double binds.

"Aryl" when used to describe a substituent or group in a structure means a monocyclic or bicyclic compound in which the rings are aromatic and which contain only carbon ring atoms. The term "aryl" can also refer to an aryl group that is fused to a cycloalkyl or heterocycle. Preferred "aryls" are phenyl and naphthyl. Phenyl is generally the most preferred aryl group.

"Heterocycle" or "heterocyclic" means a fully or partially saturated or aromatic cyclic compound containing 1 or more heteroatom groups which may be one or more of N, S, O, S(O), S(O)₂, or (N)R, and may have one or more double bonds, where R is H or a substituent group. In general, when heterocycles are defined herein, the definition will include the number of ring members, the number of double bonds (if any), and the specific heteroatoms. The heterocycles in some cases will be aromatic, depending on the number of double bonds (e.g. 6-membered ring with 3 double bonds). S(O), S(O)₂, and N(R) are referred to as heteroatom groups, and each heteroatom group is counted as one ring member, as is also the case for N, S, and O.

"Benzoheterocycle" represents a phenyl ring fused to a heterocyclic ring. Examples include indole, benzofuran, 2,3-dihydrobenzofuran and quinoline.

"Boc" is *tert*-butoxycarbonyl.

"n-BuLi" is n-butyl lithium.

5 "Celite®" is a trade name for diatomaceous earth.

"DBU" is 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

"D-Epoxone" is a commercial epoxidation catalyst.

"DIPEA" and "DIEA" are N,N-diisopropylethylamine.

"DCM" is dichloromethane.

10 "DIBAL-H" is diisobutylaluminum hydride.

"DMF" is N,N-dimethylformamide.

"DMAP" is 4-dimethylaminopyridine.

"DMSO" is dimethyl sulfoxide.

"DOPC" is 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine.

15 "EDTA" is ethylenediaminetetraacetic acid.

"EtOAc" is ethyl acetate.

"EtOH" is ethanol.

"Halogen" includes fluorine, chlorine, bromine and iodine.

"HPLC" is high pressure liquid chromatography.

20 "IPA" is isopropyl alcohol.

"LiHMDS" is lithium hexamethyldisilazide.

"Me" represents methyl.

"MeCN" is acetonitrile.

"MeOH" is methanol.

25 "NMP" is N-methyl-2-pyrrolidone.

"OXONE®" is a commercial persulfate oxidizing agent from DuPont.

"PEG" is poly(ethylene glycol).

"RBF" is a round bottom flask.

"Rochelle's salt" is potassium sodium tartrate.

30 "RT" is an abbreviation for room temperature.

"SFC" is supercritical fluid chromatography.

"SM" is starting material.

"TEA" is triethylamine.

"TFA" is trifluoroacetic acid.

35 "THF" is tetrahydrofuran.

"TLC" is thin layer chromatography.

The term "composition," as in pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s) and the inert ingredient(s) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of Formula I or Ia and a pharmaceutically acceptable carrier.

The substituent "tetrazole" means a 2*H*-tetrazol-5-yl substituent group and tautomers thereof.

Optical Isomers - Diastereomers - Geometric Isomers - Tautomers

The compounds disclosed herein generally have at least two asymmetric centers, and can thus occur as pure stereoisomers and as mixtures of stereoisomers, including racemates, racemic mixtures, single enantiomers, mixtures of enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. Different stereoisomers having the same 2-dimensional chemical structure may have different levels of activity with respect to CETP inhibition, so that some stereoisomers may have higher activity than others. The compounds that are potent inhibitors of CETP may have utility in patients for raising HDL-C, lowering LDL-C, treating dyslipidemia, and for preventing, treating or delaying the onset of conditions that are related to atherosclerosis. Stereoisomers that have little or no activity may have utility as research tools for better understanding CETP inhibition. All stereoisomers of the claimed compounds thus have utility. The compounds of Formula I or Ia may also occur as atropisomers (rotamers) due to hindered rotation, which may be observable by NMR spectroscopy, and in some cases may be stable enough with respect to conversion by bond rotation to other atropisomers that they can be isolated and assayed.

Salts

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Particularly preferred are the ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts. Salts in the solid form may exist in more than one crystal structure, and may also be in the form of hydrates. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins,

such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylamine, ethylenediamine, N-ethyl-morpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, triethanolamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, and the like.

When the compound of Formula I or Ia is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, adipic, ascorbic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, diethylacetic, ethanesulfonic, formic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, isonicotinic, lactic, maleic, malic, malonic, mandelic, methanesulfonic, mucic, naphthalenedisulfonic, nitric, oxalic, pamoic, pantothenic, phenylpropionic, phosphoric, pimelic, pivalic, propionic, salicylic, succinic, sulfuric, sulfaminic, tartaric, p-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic and the like. Particularly preferred are citric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, and tartaric acids.

It will be understood that, as used herein, references to the compounds of Formula I and Ia and to the examples are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs, where such salts and prodrugs are possible.

Prodrugs

Prodrugs, which are compounds that are converted to the compound of Formula I or Ia as they are being administered to a patient or after they have been administered to a patient, are also compounds of formula I or Ia in the sense that they provide the claimed pharmaceutically active drug moiety to the patient.

Isotopes

In the compounds of Formula I and Formula Ia, the atoms may exhibit their natural isotopic abundances, or one or more of the atoms may be artificially enriched in a particular isotope having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number predominantly found in nature. The present invention is meant to include all suitable isotopic variations of the compounds of generic Formula I and Formula Ia. For example, different isotopic forms of hydrogen (H) include protium (¹H) and deuterium (²H). Protium is the predominant hydrogen isotope found in nature. Enriching for deuterium may afford certain therapeutic advantages, such as increasing *in vivo* half-life or reducing dosage requirements, or may provide a compound useful as a standard for characterization of biological samples. Isotopically-enriched compounds within generic Formula I and Ia can be prepared without undue experimentation by conventional techniques well known

to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the Schemes and Examples herein using appropriate isotopically-enriched reagents and/or intermediates.

Utilities

5 The compounds disclosed herein, including pharmaceutically acceptable salts thereof, are potent inhibitors of CETP. The compounds may therefore be useful in treating mammalian patients, preferably human patients, having diseases and conditions that are treated by inhibition of CETP.

10 One aspect of the present invention provides a method for treating or reducing the risk of developing a disease or condition that may be treated or prevented by inhibition of CETP by administering a therapeutically effective amount of the compound of Formula I or Ia to a patient in need of treatment. The patient is a human or mammal, but is most often a human. A "therapeutically effective amount" is the amount of compound that is effective in obtaining a desired clinical outcome in the treatment of a specific disease.

15 Diseases or conditions that may be treated with the compounds of Formula I or Formula Ia, or which the patient may have a reduced risk of developing as a result of being treated with the compounds of Formula I or Formula Ia, include: atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia, cardiovascular disorders, angina, ischemia, cardiac ischemia, stroke, myocardial infarction, reperfusion injury, angioplastic restenosis, hypertension, vascular complications of diabetes, obesity, endotoxemia, and metabolic syndrome. There are reports in the scientific literature that suggest that inhibition of CETP may have utility in preventing or slowing the development of Alzheimer's disease. The compounds of Formula I and Ia may therefore have utility in preventing or delaying the
20 progression of Alzheimer's disease or other neurodegenerative diseases.

25 The compounds disclosed herein are particularly effective in raising HDL-C and/or increasing the ratio of HDL-C to LDL-C. The compounds may also be effective in reducing LDL-C, and may be effective in treating dyslipidemia. These changes in HDL-C and LDL-C may be beneficial in treating atherosclerosis, reducing or delaying the development of
30 atherosclerosis, reducing the risk of developing atherosclerosis, or preventing atherosclerosis. The compounds disclosed herein may thus be beneficial in treating atherosclerosis, reducing or delaying the development of atherosclerosis, reducing the risk of developing atherosclerosis, or preventing atherosclerosis.

35 Likely indications for atherosclerosis and dyslipidemia using the compounds described herein are written below, where the drug product is titled "CETP inhibitor:"

Atherosclerosis. In patients at high risk of cardiovascular events because of existing coronary, cerebrovascular, or peripheral vascular disease, CETP inhibitor co-

administered with an HMG-CoA reductase inhibitor is indicated to reduce the risk of coronary mortality, myocardial infarction, coronary revascularization procedures, ischemic stroke, and cardiovascular death.

Dyslipidemia. CETP inhibitor co-administered with a statin is indicated to reduce elevated LDL-C, apolipoprotein B (ApoB), lipoprotein a (Lp(a)), non-HDL-C, and total cholesterol; and increase HDL-C and apolipoprotein A-1 (Apo A-1) in patients with mixed or primary dyslipidemia.

Administration and Dose Ranges

Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal, especially a human, with an effective dose of the compounds described herein. For example, oral, rectal, topical, parenteral, ocular, pulmonary, nasal, and the like may be employed. Dosage forms include tablets, troches, dispersions, suspensions, solutions, capsules, creams, ointments, aerosols, and the like. Preferably the compound of Formula I or Ia is administered orally.

When treating the diseases for which the compound of Formula I or Ia is indicated, generally satisfactory results are expected when the compound of Formula I or Ia is administered at a daily dosage of from about 0.1 milligram to about 1000 milligram in one dose daily or divided into more than one dose per day.

Oral administration will usually be carried out using tablets. Examples of doses in tablets include 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, and 1000 mg. Other oral forms can also have the same dosages (e.g. capsules). A preferred dose is likely in the range of 50-200 mg.

Pharmaceutical Compositions

Another aspect of the present invention provides pharmaceutical compositions which comprise the compound of Formula I or Ia and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical compositions of the present invention comprise the compound of Formula I or Ia or a pharmaceutically acceptable salt as an active ingredient, as well as a pharmaceutically acceptable carrier and optionally other therapeutic ingredients. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic bases or acids and organic bases or acids. A pharmaceutical composition may also comprise a prodrug, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, if a prodrug is administered. A pharmaceutical composition may also consist essentially of the compound of Formula I or Ia, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound, and a pharmaceutically acceptable carrier, without other therapeutic ingredients.

Pharmaceutical compositions may be formulated to be suitable for oral, rectal, topical, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, and intravenous), ocular (ophthalmic), pulmonary (nasal or buccal inhalation), or nasal administration, although the most suitable route in any given case will depend on the nature and severity of the conditions being treated and on the nature of the active ingredient. They may be conveniently presented in unit dosage form and prepared by any of the methods well-known in the art of pharmacy.

In practical use, the compound of Formula I or Ia can be combined as the active ingredient in intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., oral or parenteral (including intravenous). In preparing the compositions for oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like in the case of oral liquid preparations, such as, for example, suspensions, elixirs and solutions; or carriers such as starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of oral solid preparations such as, for example, powders, hard and soft capsules and tablets, with the solid oral preparations being preferred over the liquid preparations.

Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. If desired, tablets may be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques. Such compositions and preparations should contain at least 0.1 percent of active compound. The percentage of active compound in these compositions may, of course, be varied and may conveniently be between about 2 percent to about 60 percent of the weight of the unit. The amount of active compound in such therapeutically useful compositions is such that an effective dosage will be obtained. The active compound can also be administered intranasally as, for example, liquid drops or spray.

The tablets, pills, capsules, and the like may also contain a binder such as gum tragacanth, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, lactose or saccharin. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil.

Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor.

The compound of formula I or Ia may also be administered parenterally. Solutions or suspensions of the compound can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxypropylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use,
5 these preparations may contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and
10 storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g. glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

15 Combination Therapy

The compound of Formula I or Ia, including pharmaceutically acceptable salts thereof, may be used in pharmaceutical combinations with other drugs that may also be useful in the treatment or amelioration of the diseases or conditions for which the compound of Formula I or Ia is useful. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly
20 used therefor, contemporaneously or sequentially with the compound of Formula I or Ia. When the compound of Formula I or Ia is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition in unit dosage form containing such other drugs and the compound of Formula I or Ia is preferred. However, the combination therapy also includes therapies in which the compound of Formula I or Ia and one or more other drugs are administered
25 concomitantly, on the same or different schedules.

When oral formulations are used, the drugs may be combined into a single combination tablet or other oral dosage form, or the drugs may be packaged together as separate tablets or other oral dosage forms. It is also contemplated that when used in combination with one or more other active ingredients, the compound of formula I or Ia and the other active
30 ingredients may be used in lower doses than when each is used singly. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the compound of formula I or Ia include those that contain one or more other active ingredients, in addition to the compound of Formula I or Ia.

The compound of Formula I or Ia will likely be approved initially for coadministration with a statin, which could be administered in the form of a fixed dose
35 combination of the compound of formula I or Ia and a statin. Additional drugs may also be administered in combination with the compound of Formula I or Ia and the statin, either by coadministration or in a fixed dose combination. The compound of formula I or Ia and the drugs

that are administered with it may be administered as pharmaceutically acceptable salts, as prodrugs, or otherwise formulated for immediate release, extended release, or controlled release, as necessary.

Examples of statins that may be administered in combination with the compound of Formula I or Ia include, but are not limited to, (i) simvastatin and lovastatin which are marketed as ZOCOR® and MEVACOR® in lactone prodrug form and function as inhibitors after administration, and (ii) dihydroxy open ring acid HMG-CoA reductase inhibitors such as atorvastatin (particularly the calcium salt sold in LIPITOR®), rosuvastatin (particularly the calcium salt sold in CRESTOR®), pravastatin (particularly the sodium salt sold in PRAVACHOL®), fluvastatin (particularly the sodium salt sold in LESCOL®), and pitavastatin (particularly the calcium salt sold in LIVALO®), and (iii) other statins that may yet be developed. Preferred statins for combination therapy include atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin, as described above.

Cholesterol absorption inhibitors, and particularly ezetimibe (ZETIA®), as well as other cholesterol absorption inhibitors, such as stanol esters, beta-sitosterol, sterol glycosides such as tiqueside, and other azetidinones, may be administered with the compound of Formula I or Ia, generally with a statin, as described above. The preferred cholesterol absorption inhibitor is ezetimibe. Combinations of the compound of formula I or Ia with a statin and a cholesterol inhibitor, such as ezetimibe, are also contemplated. Preferred 3-component combinations include combinations of the compound of formula I or Ia with simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin in combination with ezetimibe, where the statins may be salt forms or prodrugs as described above. The combination of simvastatin with ezetimibe is currently marketed as VYTORIN®.

Other cholesterol reducing drugs that may be coadministered with the compound of formula I or Ia in addition to HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and cholesterol absorption inhibitors include (i) bile acid sequestrants, as for example cholestyramine, colestipol, dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran, Colestid®, and LoCholest®, (ii) niacin and related compounds, such as nicotiny alcohol, nicotinamide, and nicotinic acid or a salt thereof, in an immediate release or extended release form, which may optionally be in the form of a combination with a DP-1 antagonist, such as laropiprant (TREDAPTIVE®); (iii) PPAR α agonists, such as gemfibrozil and fenofibric acid derivatives (fibrates), including clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, and etofibrate, (iv) acyl CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors, such as avasimibe and melinamide, and including selective ACAT-1 and ACAT-2 inhibitors and dual inhibitors, (v) phenolic anti-oxidants, such as probucol, (vi) microsomal triglyceride transfer protein (MTP)/ApoB secretion inhibitors, (vii) anti-oxidant vitamins, such as vitamins C and E and beta carotene, (viii) thyromimetics, (ix) LDL (low density lipoprotein) receptor inducers, (x) platelet aggregation inhibitors, for example

glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen receptor antagonists and aspirin, (xi) vitamin B12 (also known as cyanocobalamin), (xii) folic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, such as the sodium salt and the methylglucamine salt, (xiii) FXR and LXR ligands, including both inhibitors and agonists, (xiv) agents that enhance ABCA1 gene expression, (xv) ileal bile acid transporters, and (xvi) niacin receptor agonists (e.g. acipimox and acifran) and partial agonists.

Finally the compound of formula I or Ia can be combined with compounds that are useful for treating other diseases, such as diabetes, hypertension and obesity, as well as other anti-atherosclerotic compounds. Such combinations may be used to treat one or more of such diseases as diabetes, obesity, atherosclerosis, and dyslipidemia, or more than one of the diseases associated with metabolic syndrome. The combinations may exhibit synergistic activity in treating these diseases, allowing for the possibility of administering reduced doses of active ingredients, such as doses that otherwise might be sub-therapeutic.

Examples of other active ingredients that may be administered in combination with a compound of formula I or Ia include, but are not limited to, compounds that are primarily anti-diabetic compounds, including:

(a) PPAR gamma agonists and partial agonists, including glitazones and non-glitazones (e.g. pioglitazone, englitazone, MCC-555, rosiglitazone, balaglitazone, netoglitazone, T-131, LY-300512, LY-818, and compounds described in WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, and WO2004/066963);

(b) biguanides such as metformin, phenformin, and pharmaceutically acceptable salts thereof, in particular metformin hydrochloride and extended release formulations thereof, such as Glumetza™, Fortamet™, and GlucophageXR™;

(c) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors, such as ISIS-113715 and TTP814;

(d) dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) inhibitors, including sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin, dutogliptin, teneligliptin, MK-3102, and gemigliptin;

(e) insulin or insulin mimetics, such as for example insulin lispro, insulin glargine, insulin detemir, insulin glulisine, insulin degludec, SBS1000, insulin zinc suspension, and oral and inhalable formulations of insulin and insulin analogs;

(f) sulfonylureas, such as tolbutamide, glipizide, glimepiride, acetohexamide, chlorpropamide, glibenclamide, and related materials;

(g) α -glucosidase inhibitors (such as acarbose, adiposine; camiglibose; emiglitate; miglitol; voglibose; pradimicin-Q; and salbostatin);

(h) PPAR α/γ dual agonists, such as muraglitazar, tesaglitazar, farglitazar, and naveglitazar;

(i) PPAR δ agonists such as GW501516 and those disclosed in WO97/28149;

(j) glucagon receptor antagonists;

(k) GLP-1; GLP-1 derivatives; GLP-1 mimetics, GLP-1 analogs, and GLP-1 receptor agonists, such as exendins, e.g. exenatide (BYETTA), dulaglutide, semaglutide, albiglutide, liraglutide, lixisenatide, and taspoglutide, including intranasal, transdermal, and once weekly formulations thereof, and oxyntomodulin analogs and derivatives, and non-peptidyl

5 GLP-1 receptor agonists;

(l) GIP-1;

(m) amylin and amylin analogs (e.g. pramlintide);

(n) Non-sulfonylurea insulin secretagogues, such as the meglitinides (e.g. glimepiride, mitiglinide, meglitinide, nateglinide, and repaglinide); and

10 (o) leptin and leptin derivatives and agonists.

Preferred combinations with antidiabetic compounds include combinations of the compounds disclosed herein with DP-IV inhibitors (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin, dutogliptin, teneligliptin, omarigliptin, and gemigliptin), combinations with biguanides, and combinations with both a DP-IV inhibitor and a biguanide. The preferred

15 DP-IV inhibitor is sitagliptin, and the preferred biguanide is metformin in the formulations and salt forms described above.

Other active ingredients that may be used in combination with the compound of formula I or Ia include antiobesity compounds, including 5-HT(serotonin) inhibitors, neuropeptide Y5 (NPY5) inhibitors, melanocortin 4 receptor (Mc4r) agonists, cannabinoid

20 receptor 1 (CB-1) antagonists/inverse agonists, and β_3 adrenergic receptor agonists. These are listed in more detail later in this section.

These other active ingredients also include active ingredients that are used to treat inflammatory conditions, such as aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, azulfidine, and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, including etoricoxib, celecoxib,

25 rofecoxib, and Bextra.

Antihypertensive compounds may also be used advantageously in combination therapy with the compound of formula I or Ia. Examples of antihypertensive compounds that may be used with the compound of formula I or Ia include thiazide-like diuretics, e.g., hydrochlorothiazide (HCTZ or HCT); angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g. alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril,

30 lisinopril, moxetipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, ortrandolapril); dual inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE) and neutral endopeptidase (NEP) such as omapatrilat, sampatrilat and fasidotril; angiotensin II receptor antagonists, also known as angiotensin receptor blockers or ARBs, which may be in free-base, free-acid, salt or pro-drug

35 form, such as azilsartan, e.g., azilsartan medoxomil potassium (EDARBI®), candesartan, e.g., candesartan cilexetil (ATACAND®), eprosartan, e.g., eprosartan mesylate (TEVETAN®), irbesartan (AVAPRO®), losartan, e.g., losartan potassium (COZAAR®), olmesartan, e.g.,

olmesartan medoximil (BENICAR®), telmisartan (MICARDIS®), valsartan (DIOVAN®), and any of these drugs used in combination with a thiazide-like diuretic such as hydrochlorothiazide (e.g., HYZAAR®, DIOVAN HCT®, ATACAND HCT®), etc.); potassium sparing diuretics such as amiloride HCl, spironolactone, epleranone, triamterene, each with or without HCTZ;

5 carbonic anhydrase inhibitors, such as acetazolamide; neutral endopeptidase inhibitors (e.g., thiorphan and phosphoramidon); aldosterone antagonists; aldosterone synthase inhibitors; renin inhibitors (e.g. urea derivatives of di- and tri-peptides (See U.S. Pat. No. 5,116,835), amino acids and derivatives (U.S. Patents 5,095,119 and 5,104,869), amino acid chains linked by non-peptidic bonds (U.S. Patent 5,114,937), di- and tri-peptide derivatives (U.S. Patent 5,106,835),

10 peptidyl amino diols (U.S. Patents 5,063,208 and 4,845,079) and peptidyl beta-aminoacyl aminodiols carbamates (U.S. Patent 5,089,471); also, a variety of other peptide analogs as disclosed in the following U.S. Patents 5,071,837; 5,064,965; 5,063,207; 5,036,054; 5,036,053; 5,034,512 and 4,894,437, and small molecule renin inhibitors (including diol sulfonamides and sulfinyls (U.S. Patent 5,098,924), N-morpholino derivatives (U.S. Patent 5,055,466), N-

15 heterocyclic alcohols (U.S. Patent 4,885,292) and pyrrolimidazolones (U.S. Patent 5,075,451); also, pepstatin derivatives (U.S. Patent 4,980,283) and fluoro- and chloro-derivatives of statone-containing peptides (U.S. Patent 5,066,643); enalkrein; RO 42-5892; A 65317; CP 80794; ES 1005; ES 8891; SQ 34017; aliskiren (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-5-amino-4-hydroxy-2,7-diisopropyl-8-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-octanamid

20 hemifumarate) SPP600, SPP630 and SPP635); endothelin receptor antagonists; vasodilators (e.g. nitroprusside); calcium channel blockers (e.g., amlodipine, nifedipine, verapamil, diltiazem, felodipine, gallopamil, niludipine, nimodipine, nicardipine, bepridil, nisoldipine); potassium channel activators (e.g., nicorandil, pinacidil, cromakalim, minoxidil, aprilkalim, loprazolam); sympatholitics; beta-adrenergic blocking drugs (e.g., acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol,

25 carvedilol, metoprolol, metoprolol tartate, nadolol, propranolol, sotalol, timolol); alpha adrenergic blocking drugs (e.g., doxazocin, prazosin or alpha methyl dopa); central alpha adrenergic agonists; peripheral vasodilators (e.g. hydralazine); and nitrates or nitric oxide donating compounds, e.g. isosorbide mononitrate.

Preferred antihypertensives that may be used in combination with the CETP inhibitors disclosed herein include one or more of an angiotensin II antagonist (losartan), an ACE inhibitor (enalapril or captopril), and hydrochlorothiazide.

Anti-obesity compounds may be administered in combination with the compounds of Formula I or Formula Ia, including: (1) growth hormone secretagogues and growth hormone secretagogue receptor agonists/antagonists, such as NN703 and hexarelin; (2)

35 protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors; (3) cannabinoid receptor ligands, such as cannabinoid CB₁ receptor antagonists or inverse agonists, such as rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251, and SR-14778 and SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319

(Solvay), BAY 65-2520 (Bayer); (4) anti-obesity serotonergic agents, such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, and sibutramine; (5) β 3-adrenoreceptor agonists, such as AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrine, Zeneca D7114, and SR 59119A; (6) 5 pancreatic lipase inhibitors, such as orlistat (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatin, tetrahydrolipstatin, teasaponin, and diethylumbelliferyl phosphate; (7) neuropeptide Y1 antagonists, such as BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, and GI-264879A; (8) neuropeptide Y5 antagonists, such as GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, 10 CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A and JCF-104; (9) melanin-concentrating hormone (MCH) receptor antagonists; (10) melanin-concentrating hormone 1 receptor (MCH1R) antagonists, such as T-226296 (Takeda); (11) melanin-concentrating hormone 2 receptor (MCH2R) agonist/antagonists; (12) orexin-1 receptor antagonists, such as SB-334867-A; (13) melanocortin agonists, such as Melanotan II; (14) other Mc4r (melanocortin 15 4 receptor) agonists, such as CHIR86036 (Chiron), ME-10142, and ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141, and PT-14 (Palatin); (15) 5HT-2 agonists; (16) 5HT2C (serotonin receptor 2C) agonists, such as BVT933, DPCA37215, WAY161503, and R-1065; (17) galanin antagonists; (18) CCK agonists; (19) CCK-A (cholecystokinin –A) agonists, such as AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 and SR146131; (20) GLP-1 agonists; 20 (21) corticotropin-releasing hormone agonists; (22) histamine receptor-3 (H3) modulators; (23) histamine receptor-3 (H3) antagonists/inverse agonists, such as hioperamide, 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl N-(4-pentenyl)carbamate, clobenpropit, iodophenpropit, imoproxifan, and GT2394 (Gliatech); (24) β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 inhibitors (11β -HSD-1 inhibitors), such as BVT 3498 and, BVT 2733, (25) PDE (phosphodiesterase) inhibitors, such as theophylline, 25 pentoxifylline, zaprinast, sildenafil, amrinone, milrinone, cilostamide, rolipram, and cilomilast; (26) phosphodiesterase-3B (PDE3B) inhibitors; (27) NE (norepinephrine) transport inhibitors, such as GW 320659, despiramine, talsupram, and nomifensine; (28) ghrelin receptor antagonists; (29) leptin, including recombinant human leptin (PEG-OB, Hoffman La Roche) and recombinant methionyl human leptin (Amgen); (30) leptin derivatives; (31) BRS3 (bombesin receptor 30 subtype 3) agonists such as [D-Phe6,beta-Ala11,Phe13,Nle14]Bn(6-14) and [D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)propylamide; (32) CNTF (Ciliary neurotrophic factors), such as GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindide, PD170,292, and PD 149164 (Pfizer); (33) CNTF derivatives, such as axokine (Regeneron); (34) monoamine reuptake inhibitors, such as sibutramine; (35) UCP-1 (uncoupling protein-1, 2, or 3) activators, such as 35 phytanic acid, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)-1-propenyl]benzoic acid (TTNPB), and retinoic acid; (36) thyroid hormone β agonists, such as KB-2611 (KaroBioBMS); (37) FAS (fatty acid synthase) inhibitors, such as Cerulenin and C75;

(38) DGAT1 (diacylglycerol acyltransferase 1) inhibitors; (39) DGAT2 (diacylglycerol acyltransferase 2) inhibitors; (40) ACC2 (acetyl-CoA carboxylase-2) inhibitors; (41) glucocorticoid antagonists; (42) acyl-estrogens, such as oleoyl-estrone; (43) dicarboxylate transporter inhibitors; (44) peptide YY, PYY 3-36, peptide YY analogs, derivatives, and fragments such as BIM-43073D, BIM-43004C, (45) Neuropeptide Y2 (NPY2) receptor agonists such NPY3-36, N acetyl [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V, and cyclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (46) Neuropeptide Y4 (NPY4) agonists such as pancreatic peptide (PP); (47) Neuropeptide Y1 (NPY1) antagonists such as BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, and GI-264879A; (48) Opioid antagonists, such as nalmefene (Revex ®), 3-methoxynaltrexone, naloxone, and naltrexone; (49) glucose transporter inhibitors; (50) phosphate transporter inhibitors; (51) 5-HT (serotonin) inhibitors; (52) beta-blockers; (53) Neurokinin-1 receptor antagonists (NK-1 antagonists); (54) clobenzorex; (55) cloforex; (56) clominorex; (57) clortermine; (58) cyclexedrine; (59) dextroamphetamine; (60) diphemethoxidine, (61) N-ethylamphetamine; (62) fenbutrazate; (63) fenisorex; (64) fenproporex; (65) fludorex; (66) fluminorex; (67) furfurylmethylamphetamine; (68) levamphetamine; (69) levophacetoperane; (70) mefenorex; (71) metamfepramone; (72) methamphetamine; (73) norpseudoephedrine; (74) pentorex; (75) phendimetrazine; (76) phenmetrazine; (77) picilorex; (78) phytopharm 57; (79) zonisamide, (80) aminorex; (81) amphechloral; (82) amphetamine; (83) benzphetamine; and (84) chlorphentermine.

The combination therapies described above which use the compounds of Formula I or Formula Ia may also be useful in the treatment of the metabolic syndrome. According to one widely used definition, a patient having metabolic syndrome is characterized as having three or more symptoms selected from the following group of five symptoms: (1) abdominal obesity; (2) hypertriglyceridemia; (3) low high-density lipoprotein cholesterol (HDL); (4) high blood pressure; and (5) elevated fasting glucose, which may be in the range characteristic of Type 2 diabetes if the patient is also diabetic. Each of these symptoms is defined clinically in the 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, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670. Patients with metabolic syndrome have an increased risk of developing the macrovascular and microvascular complications that are listed above, including atherosclerosis and coronary heart disease. The combinations described above may ameliorate more than one symptom of metabolic syndrome concurrently (e.g. two symptoms, three symptoms, four symptoms, or all five of the symptoms).

ASSAYS

Protocol: Scintillation Proximity Assay (SPA) for CETP activity

First, low density lipoprotein (LDL) (Meridian) was biotinylated by incubating LDL with biotin for 1 hour on ice, after which it was dialyzed to remove free biotin. Then compounds at varying concentrations were incubated with 15 nM CETP (reagent production group, In Vitro Pharmacology, MRL Rahway) and 50 ug/ml of the biotinylated LDL in 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7.4, for 1 hour at 37°C. The reaction was started by adding ³H-cholesterol ester high density lipoprotein (HDL) (American Radiochemicals Corp) at a concentration of ~ 0.6 nM. The reaction proceeded for 2 hours at 37°C, after which time it was quenched by the addition of 12% acetic acid. PVT streptavidin-coated scintillation proximity beads, which had been brought to room temperature, were then added at a concentration of 4 mg/ml. The assay was then mixed and counted after one half hour in a Microbeta plate reader.

In vitro radioactive assays of CETP-catalyzed CE and TG transfer (RTA assay)

Reagents and sources are: [³H] cholesteryl oleate (GE #TRK.886), [³H] Triolein (Perkin-Elmer NET-431), Butylated hydroxyl toluene (Aldrich, #D4740-4), DOPC (Sigma, #P6354), Sodium Bromide (Fisher scientific #S255-500), PEG 8000 (Fisher, #BP233-1), and human HDL (Intracel Corp #RP-036).

An in vitro assay for determining IC₅₀'s to identify compounds that inhibit CETP transfer activity is performed based on a modification of a published method (Morton and Zilversmit, (1981) A plasma inhibitor of triglyceride and cholesteryl ester transfer activities, J. Biol. Chem. 256(23), 11992-11995). The ability of inhibitors to alter CETP activity is performed using two different assays: one using recombinant CETP and one using an endogenous plasma source of CETP. Both assays measure the transfer of [³H] cholesteryl oleate or [³H] triolein from exogenous LDL to HDL.

Radiolabeled donor particles are generated by first combining 100 µl of 200 µM butylated hydroxyl toluene in CHCl₃, 216 µL of 21.57 mM DOPC in EtOH, and either 500 µCi [³H]-triolein (Perkin Elmer #NET-431) or 500 µCi [³H]-cholesteryl oleate (GE #TRK886) in a glass tube. Reagents are mixed, dried under nitrogen, and then resuspended in 2 mL of 50 mM Tris, 27 µM EDTA at pH 7.4. After a brief vortex, the solution is sonicated until clear and mixed with 20 mL of fresh human serum. The mixture is incubated overnight at 37°C. The [³H] labeled LDL substrate is separated at 1.063 g/ml density by sequential ultracentrifugal flotation in NaBr according to the method of Havel, Eder, et al., 1955, and Chapman, Goldstein, et al., 1981. Once isolated the particles are dialyzed 3x in CETP buffer (50 mM Tris, pH 7.4, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA). Human HDL is purchased from Intracel and used as the acceptor particles.

Transfer assays are performed in a 96-well v-bottom polypropylene plate. For the RTA using recombinant CETP (2% RTA), an assay cocktail is prepared with the final concentrations 128 µg/mL HDL, 20 nM rCETP, 2% human serum, and 1 x CETP buffer. 1 µL of each test compound diluted in DMSO is added to 47 µL of assay cocktail per well and incubated at 37°C

for 1 hour. To initiate the transfer reaction, 2 μ L radiolabeled LDL is added. After an additional 60 min of incubation at 37°C, the transfer action is terminated by precipitation of LDL with an equal volume of 20% W/V PEG 8000. The plates are centrifuged at 2000 rpm for 30 minutes at 4°C. A 40 μ L aliquot of the HDL-containing supernatant is transferred to a Packard Optiplate™ with 200 μ L of MicroScint™ 20. After mixing, plates are counted by liquid scintillation. Counts present in the supernatant for blanks (wells containing only HDL acceptor, CETP buffer and DMSO) are subtracted from those containing test compounds and used to correct for non-specific transfer.

For the transfer assay using endogenous CETP from serum (95% RTA), the same procedure is used except that human serum is added such that a final concentration of serum of 95% of the total assay volume is achieved, yielding a concentration of approximately 15 nM endogenous CETP in the assay. This is then combined with HDL and CETP buffer and the reaction proceeds as above and is terminated as described.

Comparison of the counts of samples with inhibitors to an uninhibited (DMSO only) positive control yield a percent inhibition. A plot of percent inhibition vs. log of inhibitor concentration, fit to a Sigmoidal 4 parameter equation is used to calculate IC₅₀.

EXAMPLES

The following schemes and examples are provided so that the invention will be more fully appreciated and understood. These examples are illustrative and are not to be construed as limiting the invention in any way. The claims appended hereto define the scope of the invention.

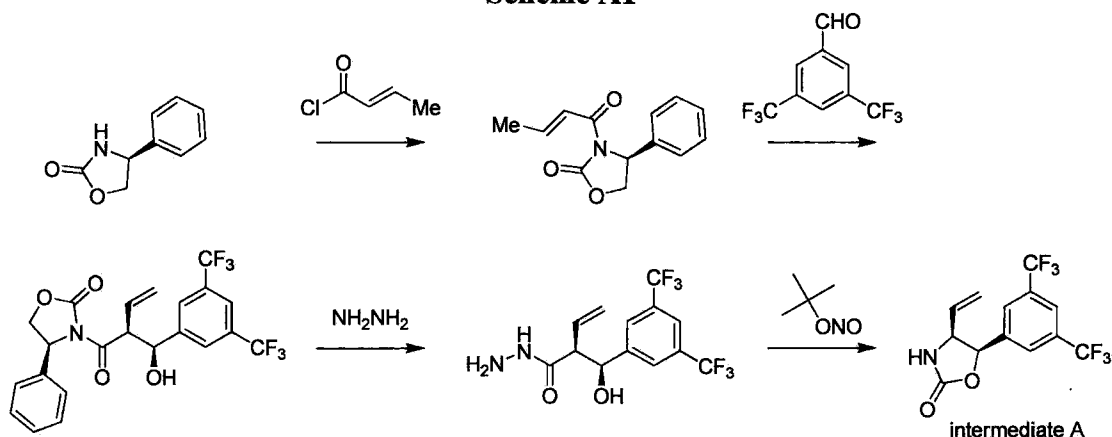
Starting materials are commercially available or are made using known procedures or as shown below. The examples may be synthesized using the general schemes provided below. The data reported for the examples below were obtained using the RTA assay in 95% human serum. The IC₅₀'s for the examples using this assay are in the range of about 44-1742 nM. Preferred compounds have an IC₅₀ less than about 500 nM. More preferred compounds have an IC₅₀ less than about 100 nM. When compounds of Formula I or Formula Ia are mentioned herein, such compounds include compounds defined generically by Formula I or Ia and also the specific examples disclosed herein.

SYNTHETIC SCHEMES

Syntheses of Intermediates

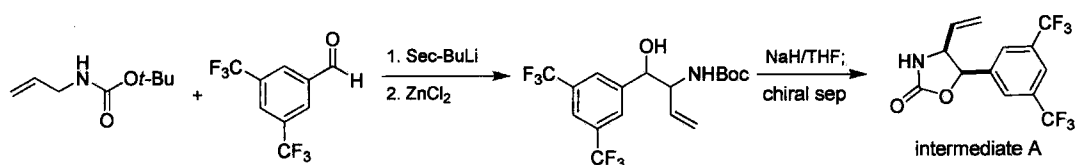
The examples were synthesized according to the general schemes shown below. Synthetic intermediates for making the compounds are made as described below and are illustrated in the following schemes. The various starting materials used in the schemes are commercially available or are readily made by persons skilled in the art.

Scheme A1

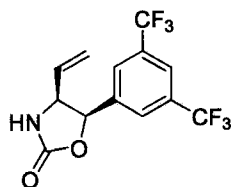


5

Scheme A2



Intermediate A is prepared from a chiral auxiliary-controlled aldol reaction from commercially available starting materials (Scheme A1). Treatment of the aldol product with hydrazine and subsequent diazotization and Curtius rearrangement provides Intermediate A (Wang et al., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6291-6303). Alternatively, Intermediate A can be prepared via treatment of *N*-Boc-allylamine with *sec*-butyllithium followed by ZnCl_2 to provide a dilithiated reagent that readily reacts with a known aldehyde (Resek, J. E.; Beak, P. *Tetrahedron Letters*, **1993**, 34, 3043) (Scheme A2). Subsequent treatment with sodium hydride results in the synthesis of Intermediate A.



Intermediate A -Scheme A1

(4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-ethenyl-1,3-oxazolidin-2-one

20

Step 1: To a stirred solution of (4*S*)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (12 g, 73.5 mmol) in THF (200 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M, 29.4 mL, 73.5 mmol) dropwise via a syringe at -78 °C. The resulting reaction mixture was stirred at -78 °C for 5 minutes before (2*E*)-but-2-

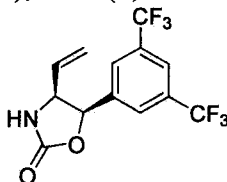
enoyl chloride (8.46 mL, 88.0 mmol) was added dropwise via a syringe. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and was quenched by addition of brine (100 mL) and water (100 mL). A mixture of ethyl acetate and hexanes (1:2, 100 mL) was added to partition the mixture and the organics were separated, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The resultant oil was recrystallized in 5% ethyl acetate in hexanes (after seeding with crystals obtained from earlier batches) to yield (4*S*)-3-[(2*E*)-but-2-enoyl]-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (15.7 g, 67.9 mmol). ¹H NMR (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).

Step 2: To (4*S*)-3-[(2*E*)-but-2-enoyl]-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (13.8 g, 59.7 mmol) in DCM (100 mL) was added TiCl₄ (1M in DCM, 59.7 mL, 59.7 mmol) at -10 °C. The resulting reaction solution was transferred by cannula to a flask containing DIPEA (11.26 mL, 64.5 mmol) and DCM (100 mL) at 10 °C. NMP (11.49 mL, 119 mmol) was added via a syringe and the reaction mixture was aged for 1 hour before cooling to -40 °C. 3,5-Bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (17.3 g, 71.6 mmol) in DCM (25 mL) was added via a syringe and the reaction was allowed to warm to 0°C over 1.5 hr. The reaction was quenched by addition of acetic acid (15 mL), saturated Rochelle's salt (50 mL) and HCl (1.0 M, 200 mL). The organic was separated and the aqueous was back extracted with DCM (50 mL). The organics were combined, washed with HCl (1.0 M, 100 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The resultant oil was purified by column chromatography to give (4*S*)-3-[(2*S*)-2-[(*S*)-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl](hydroxy)methyl]but-3-enoyl]-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (20 g, 42.3 mmol) as crystalline solid. ¹H NMR (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).

Step 3: (4*S*)-3-[(2*S*)-2-[(*S*)-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl](hydroxy)methyl]but-3-enoyl]-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (20 g, 42.5 mmol) and hydrazine (2.71 g, 85 mmol) in THF (100 mL) was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was diluted with ethyl acetate: hexanes (2:1, 200 mL) and was partitioned with water (100 mL). The organic was washed with brine (100 mL) and was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude product was triturated with IPA (30 mL) to remove the chiral auxiliary. The filtrate was concentrated to yield (2*S*)-2-[(*S*)-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl](hydroxy)methyl]but-3-enehydrazide (14.5 g, 42.4 mmol), which was used without further purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.0 (br s, 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).

Step 4: (2*S*)-2-[(*S*)-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl](hydroxy)methyl]but-3-enehydrazide (14.5 g, 42.4 mmol) was dissolved in IPA (100 mL) and HCl (4N in dioxane, 20 mL). *tert*-Butyl nitrite (5.24 g, 50.8 mmol) in IPA (20 mL) was added via a syringe pump at 50

°C over 1 hr. The reaction mixture was stirred at 50 °C and additional hour and the volatiles were removed. The crude mixture was dissolved in ethyl acetate (150 mL), washed with aqueous Na₂CO₃ (100 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The resultant oil was purified by column chromatography to yield (4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-ethenyl-1,3-oxazolidin-2-one (7 g, 21.52 mmol) as light yellow crystalline solid. ¹H NMR (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).



Intermediate A - Scheme A-2

(4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-ethenyl-1,3-oxazolidin-2-one

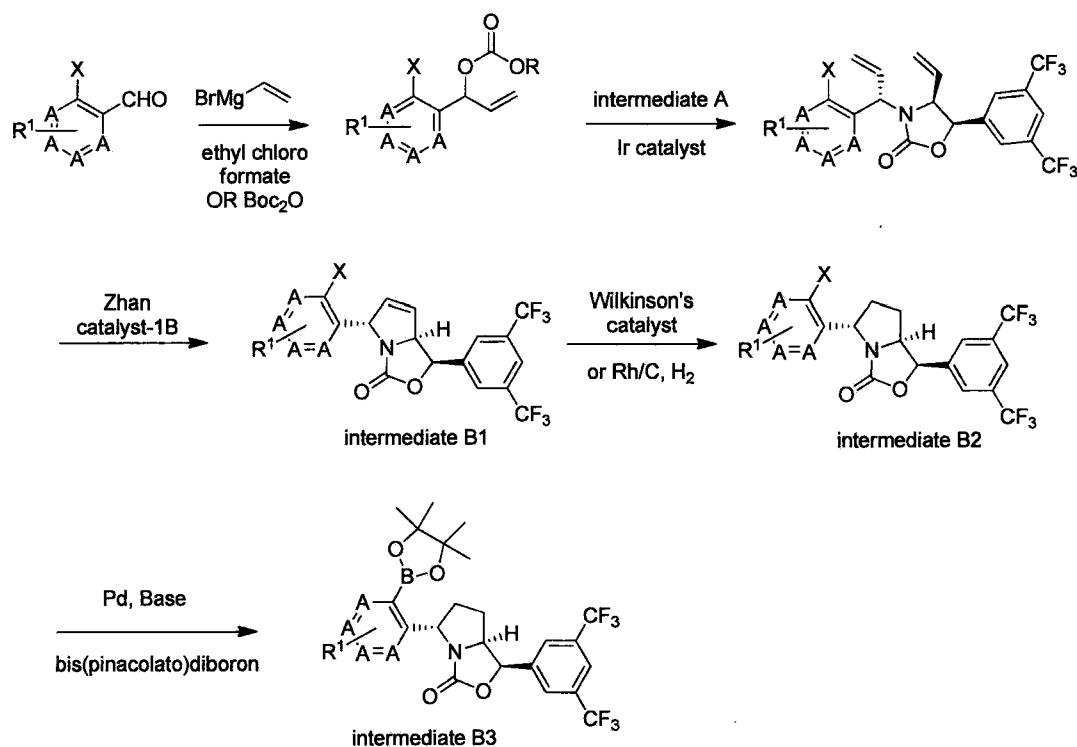
Step 1: To *N*-Boc-allylamine (50.0 g, 0.318mol) in anhydrous THF (800 mL) at -78 °C was added *sec*-butyllithium (1.30 M in cyclohexane, 538.0 mL, 0.7 mol) dropwise under a stream of N₂ gas. The resulting yellow solution was stirred at -78 °C for an additional 2 hours, after which time ZnCl₂ (1.1 M in Et₂O, 349.8mL, 0.35mol) was added. The solution was stirred for 1 hour before 3,5-bis-trifluoromethylbenzaldehyde (169.3 g, 0.700 mol) was added to the clear solution. The mixture was stirred at -78 °C for 1 hour before quenching with acetic acid (227 mL). The reaction was poured into ice water (2 L) and the organic layer was washed with aqueous saturated NaHCO₃ (2 L×2) and brine (1 L), was dried (MgSO₄), and concentrated. The crude material was recrystallized from petroleum ether (300 mL) to yield *tert*-butyl {1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1-hydroxybut-3-en-2-yl} carbamate (57 g) as a white powder. In total this process yielded 2.8 kg of material. MS ESI calc'd. for C₁₇H₂₀F₆NO₃ [M + H]⁺ 400.1, found 400.0.

Step 2: At 0 °C under N₂, NaH (20 g, 0.500 mol) was added slowly to the mixture of *tert*-butyl {1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1-hydroxybut-3-en-2-yl} carbamate (100 g, 0.250 mol) in anhydrous THF (1.5 L) while stirring. After the addition, the mixture was stirred at 0 °C for 1 hour, then at 80 °C for 2-6 hrs. (Caution: The mixture was stirred and heated at 80 °C for 0.5-1 hour of bubbling). The resulting mixture was cooled to 0 °C and MeOH (0.1 L) and ice water (0.2 L) was added carefully to quench the reaction. The mixture was concentrated and then diluted with ethyl acetate (2 L), washed with water (0.5 L x3), brine (0.5 L), dried and concentrated to give a black oil. Flash chromatography on silica gel yielded the crude product which was recrystallized from ethyl acetate, dichloromethane and petroleum ether to provide *cis*-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-ethenyl-1,3-oxazolidin-2-one (25 g) as a white solid. The resultant solid was separated by chiral SFC (column- OJ 250 mm x50 mm, 10 um; mobile phase-

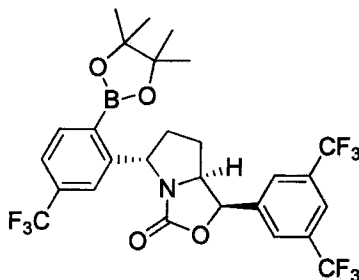
A: supercritical CO₂, B: IPA, A:B =85:15 at 230 mL/min; column temp: 38 °C; nozzle pressure-100 bar; nozzle temp- 60 °C; evaporator temp- 20 °C; trimmer temp- 25 °C; wavelength-220nm). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 6.05-6.03 (d, 1H), 5.27-5.11 (m, 2H), 4.99-4.97 (d, 1H), 4.76-4.73 (t, 1H).

5

Scheme B



In Scheme B, A is CH or N, where the H of CH can be substituted. The synthesis of Intermediate B begins with a known or prepared aldehyde treated with vinyl Grignard and the resultant alkoxide being directly protected as a carbonate. The carbonate is then reacted under Ir-catalysis (Hartwig et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8918-8920) with Intermediate A to provide a substrate for ring-closing metathesis to form the bicyclic core (Intermediate B1). Subsequent reduction provides Intermediate B2. B2 is converted to the corresponding boronic ester (intermediate B3) via a Pd catalyzed coupling reaction.



(1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-one

Intermediate B3

(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one

5

Step 1a: To 2-bromo-5-trifluoromethylbenzaldehyde (20 g, 99 mmol) in THF (50 mL) was added vinyl magnesium bromide (1.0 M, 128 mL, 128 mmol) via a syringe addition at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 30 min.

10 The reaction was quenched with the careful, dropwise addition of ethyl chloroformate (10.7 g, 99 mmol). After stirring for 30 minutes, the reaction was diluted with hexane (100 mL) and was partitioned with aqueous saturated NH₄Cl. The organic was further washed with HCl (1.0 M in water, 50 mL), then brine (30 mL) before drying over sodium sulfate, filtering and concentrating to dryness. The crude material was purified by column chromatography to yield 1-(2-bromo-5-fluorophenyl)prop-2-en-1-yl ethyl carbonate (14.5 g, 47.8 mmol). ¹H NMR (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).

15

Step 2: To a 500 mL RBF was added 1-(2-bromo-5-fluorophenyl)prop-2-en-1-yl ethyl carbonate (10.4 g, 29.5 mmol), (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-ethenyl-1,3-oxazolidin-2-one (4 g, 12.3 mmol), DCM (20 mL), and the Helmchen
20 dibenzo[a,e]cyclooctatetraene (dbcot) iridium phosphoramidite catalyst complex (407 mg, 0.369 mmol) (Helmchen et al, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 6601-6615). The reaction was stirred at 33 °C for 2 days open to air. The reaction was filtered over Celite and purified by column chromatography to yield (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-{(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-en-1-yl}-4-ethenyl-1,3-oxazolidin-2-one (4.5 g, 7.65 mmol). ¹H
25 NMR (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).

25

Step 3: To a 100 mL RBF equipped with a reflux condenser was added (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-{(1S)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-en-1-yl}-

30

4-ethenyl-1,3-oxazolidin-2-one (4.5 g, 7.65 mmol) and toluene (20 mL). The system was flushed with nitrogen and 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene[2-(*i*-propoxy)-5-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)phenyl]methylenruthenium(II) dichloride (274 mg, 0.374 mmol) (Zhan catalyst-1B) was added. The reaction mixture was heated at 60 °C for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the resultant oil was purified by column chromatography to yield (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5,7*a*-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (**Intermediate B1**) 4.0 g, 7.14 mmol). ¹H NMR (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, 1H), 6.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

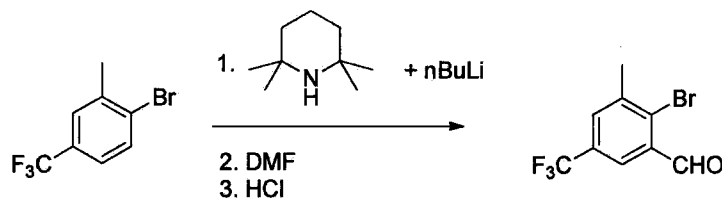
Step 4: To (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5,7*a*-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (3.0 g, 5.36 mmol) in ethanol (10 mL) was added Wilkinson's catalyst (Rh(PPh₃)₃Cl) (495 mg, 0.536 mmol). The mixture was placed on a Parr shaker under an atmosphere of hydrogen gas at 40 psi overnight. Upon completion, the solvent was removed under reduced pressure and the resultant oil was purified by column chromatography to yield (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (**Intermediate B2**), (3.0 g, 5.34 mmol). ¹H NMR (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).

Step 5: To a 40 mL vial in glove box were added (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (**intermediate B2**, 2.0 g, 3.56 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.84 g, 7.11 mmol), potassium acetate (0.87 g, 8.9 mmol), 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocene palladium dichloride (0.122 g, 0.178 mmol) and 20 mL dimethylacetamide. The vial was sealed and heated at 80 °C for 20 hrs. Reaction mixture was diluted with methyl *t*Butyl ether, washed with 15% NaCl aqueous solution. Organics were treated with metal scavenger resin and concentrated. Crude product was purified by column chromatography to yield (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl))-5-(trifluoromethyl)phenyltetrahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-3(1*H*)-one (**Intermediate B3**, 1.65 g, 2.71 mmol). MS ESI calc'd. for C₂₇H₂₅BF₉NO₄ [M + H]⁺ 610.2, found 610.2.

The following intermediates in Table 1 were prepared according to Scheme B using the procedures outlined in the syntheses of Intermediates B1, B2, and B3 utilizing commercially available or known aldehydes in Step 1. In some cases, Step 3 can be carried out using the Hoyveda-Grubbs second generation catalyst or Schrock's catalyst. Additionally, Step 4 may be carried out using Rh/C as the catalyst. For Intermediates B11 and B13, aldehyde starting

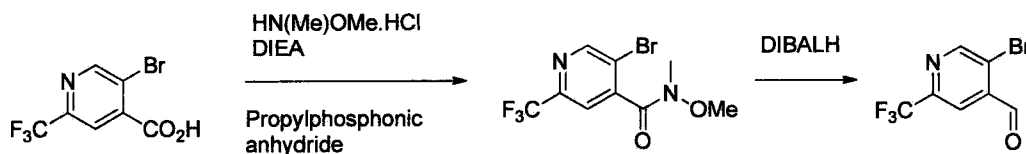
materials 2-bromo-3-methyl-5-(trifluoromethyl)benzaldehyde and 5-bromo-2-(trifluoromethyl)isonicotinaldehyde were synthesized based on the following schemes.

2-bromo-3-methyl-5-(trifluoromethyl)benzaldehyde



To a 100 mL round bottom flask were added 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (2.8 mL, 16.6 mmol), and 50 mL THF. BuLi (9.5 mL, 15.2 mmol, 1.6 M hexane solution) was added via a syringe at 0 °C. After stirring at 0 °C for 15 mins, ice bath was replaced with dry ice/ether bath. To another 25 mL round bottom flask was added 1-bromo-2-methyl-4-(trifluoromethyl)benzene (3.3 g, 13.8 mmol) and THF. After cooling with dry ice/acetone bath, this solution was cannular transferred to the first flask rapidly. Upon completion of transferring, DMF (2.1 mL, 27.6 mmol) was added immediately and the resulting reaction mixture was stirred at that temperature for 10 more minutes before it was allowed to warm to -20 °C slowly. The reaction was quenched at -20 °C with addition of 50 mL 1N HCl. This mixture was diluted with 100 mL water and extracted with 100 mL EtOAc/hexane 1:9. The organics were washed with 30 mL NaHCO₃ aqueous solution, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Crude product was purified by chromatography to give 1.8 g 2-bromo-3-methyl-5-(trifluoromethyl)benzaldehyde. ¹H NMR (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).

5-bromo-2-(trifluoromethyl)pyridine-4-carbaldehyde



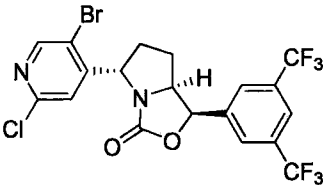
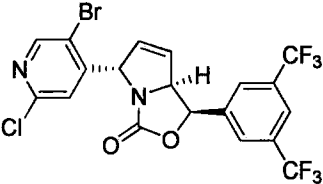
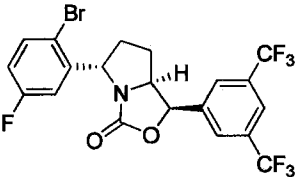
Step 1: To 5-bromo-2-(trifluoromethyl)isonicotinic acid (20 g, 74.1 mmol), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (10.84 g, 111 mmol), and DIPEA (38.8 mL, 222 mmol) in DMF (100 mL) was added 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinane 2,4,6-trioxide (53.4 mL, 89 mmol) at 0 °C by a dropping funnel over a period of 10 minutes. The reaction was stirred for 2 hours. The reaction was concentrated to half the amount and was diluted with EtOAc. The organic was partitioned with satd. NH₄Cl and then with brine. The organic was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. 5-bromo-N-methoxy-N-methyl-2-

(trifluoromethyl)pyridine-4-carboxamide (21 g, 67.1 mmol) was carried forward as a crude oil.
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

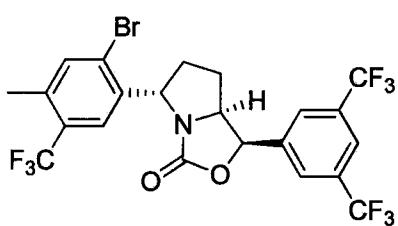
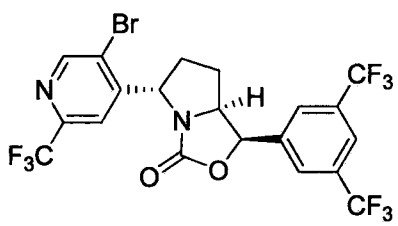
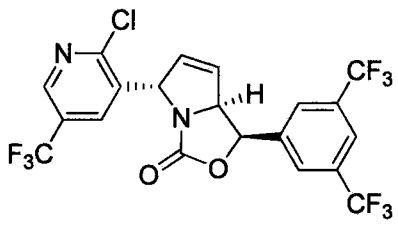
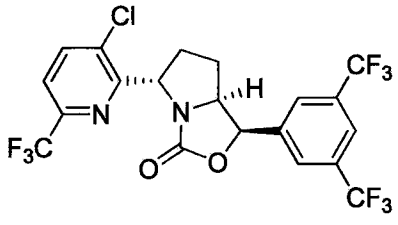
Step 2: To 5-bromo-N-methoxy-N-methyl-2-(trifluoromethyl)pyridine-4-carboxamide (21 g, 67.1 mmol) in THF (200 mL) was added DIBAL-H in toluene (1M, 73.8 mL, 73.8 mmol) through a syringe at -78 °C. The reaction was stirred for 40 minutes while it was warmed to -10 °C. The reaction was diluted with EtOAc (100 mL) and was quenched with 1N HCl solution (150 mL). The reaction mixture was filtered on a Celite and silica gel bed. The layers were separated and the organic layer was partitioned with saturated NaHCO₃ and then brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was purified by column chromatography to yield 5-bromo-2-(trifluoromethyl)pyridine-4-carbaldehyde (13.1 g, 51.6 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.2 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

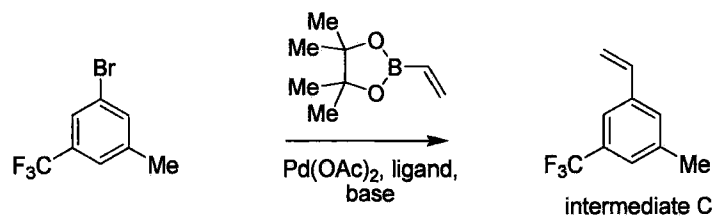
15

Table 1

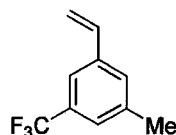
Int	Structure	IUPAC Name	Exact Mass [M+H] ⁺ or ¹ H NMR
B4		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-(5-bromo-2-chloropyridin-4-yl)tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-one	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.46 (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>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-(5-bromo-2-chloropyridin-4-yl)-5,7 <i>a</i> -dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-one	Calc'd 529.0 and 527.0 found 528.9 and 526.9 ¹ H NMR (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 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H),
B6		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-(2-bromo-5-fluorophenyl)tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-one	¹ H NMR (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 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H),

B7		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[5-bromo-2-(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-one	4.59 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.25 (m, 2H).
B8		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[5-bromo-2-(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-5,7 <i>a</i> -dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-one	Calc'd 539.0 and 541.0 found 538.9 and 540.9 Calc'd 539.0 and 537.0 found 538.9 and 536.9
B9		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-(3-bromo-6-chloropyridin-2-yl)tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-one	Calc'd 529.0 and 531.0 found 529.0 and 531.0
B10		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-(3-bromo-6-chloropyridin-2-yl)-5,7 <i>a</i> -dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-one	Calc'd 529.0 and 527.0 found 529.0 and 527.0
B11		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-(2-bromo-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl)tetrahydropyrrolo[1,2- <i>c</i>]oxazol-3-one	¹ H NMR (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		(1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-(2-bromo-4-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-one	Calc'd 575.3 and 577.3, found 575.9 and 577.9
B13		(1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-(5-bromo-2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-one	Calc'd 563.0 and 565.0 found 563.1 and 565.1
B14		(1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1,7a-dihydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(5H)-one	Calc'd 517.0 found 516.8
B15		(1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-(3-chloro-6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-one	Calc'd 519.0 found 519

Scheme C

Preparation of Intermediate C is carried out via a Suzuki coupling reaction of a commercially available bromide and boronic ester to yield the desired product.

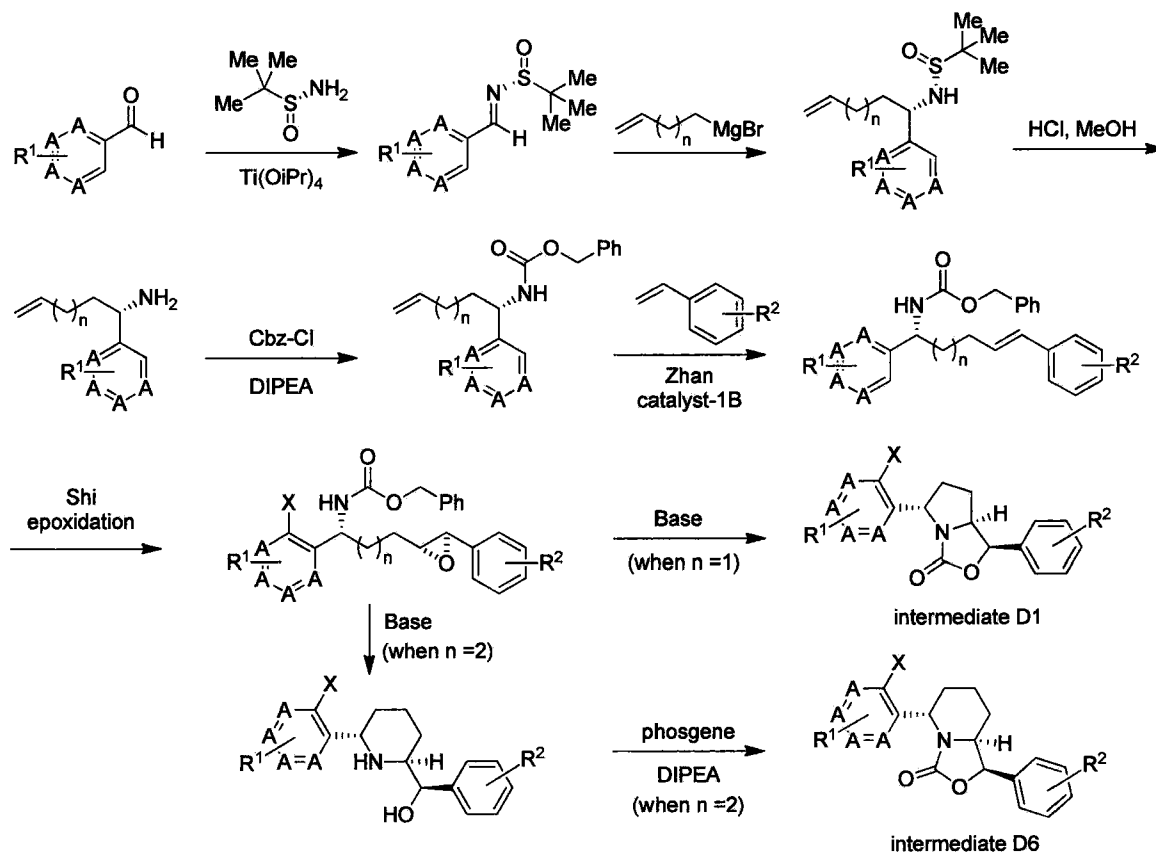
**Intermediate C**

1-ethenyl-3-methyl-5-(trifluoromethyl)benzene

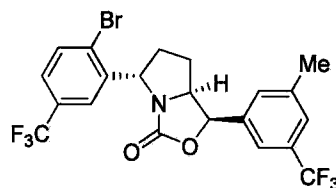
5

To 1-bromo-3-methyl-5-(trifluoromethyl)benzene (500 mg, 2.51 mmol) was added THF (5 mL), aqueous tribasic potassium phosphate (2.0 M, 4.18 mL, 8.37 mmol), 2-ethenyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (387 mg, 2.51 mmol), palladium(II) acetate (47 mg, 0.209 mmol), and 1,1'-bis(di-*t*-butylphosphino)ferrocene (99 mg, 0.209 mmol). The system was flushed with nitrogen gas and was heated at 80 °C for 1 hour. The reaction was filtered and then diluted with ethyl acetate and water. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by preparative TLC to yield 1-ethenyl-3-methyl-5-(trifluoromethyl)benzene (300 mg, 1.61 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.85 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H).

15

Scheme D

The synthesis of Intermediate D is from a known or prepared aldehyde which is condensed with a chiral sulfinamide auxiliary. Reaction with a prepared Grignard and subsequent deprotection yields an enantioenriched benzylic amine. Protection of the amine and cross-metathesis with a known or prepared styrene provides the precursor olefin for the Shi
 5 epoxidation (Shi et al, Chem. Rev., **2008**, *108*, 3958-3987). Base-mediated cyclization provides Intermediate D with high diastereoselectivity.



Intermediate D1

(1*R*,5*S*,7*aS*)-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-
 1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one

Step 1: To a 250 mL RBF was added (*R*)-(+)-2-methyl-2-propanesulfinamide
 15 (3.16 g, 26.1 mmol), 2-bromo-5-trifluorobenzaldehyde (6.0 g, 23.7 mmol), and THF (20 mL). Titanium(IV) ethoxide (10.8 g, 47.4 mmol) was added dropwise via a syringe before heating the reaction at 40 °C for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and water (100 mL) and ethyl acetate (100 mL) were added. The organic was stirred with brine for 15 min and was filtered to remove solids. The organic was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated
 20 before purifying by column chromatography to yield *N*-{(E)-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]methylidene}-2-methylpropane-2-sulfinamide (8.0 g, 22.5 mmol) as a colorless crystalline solid. ¹H NMR (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).

Step 2: To a 100 mL three-neck RBF equipped with stir bar and condenser was added Mg (excess), catalytic iodine, THF (20 mL), followed by 4-bromobut-1-ene (4.55 g, 33.7 mmol) in small increments. The mixture was heated to 40 °C for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and the freshly made Grignard reagent was added via syringe into a 250 mL RBF with *N*-{(E)-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]methylidene}-2-methylpropane-2-
 30 sulfinamide (8.0 g, 22.5 mmol) in THF (100 mL). Upon completion, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and partitioned with ethyl acetate. The organic was dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and purified by column chromatography to yield *N*-{(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]pent-4-en-1-yl}-2-methylpropane-2-sulfinamide (6.0 g,

14.6 mmol). ¹H NMR (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).

Step 3: To *N*-{(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]pent-4-en-1-yl}-2-methylpropane-2-sulfonamide (6.0 g, 14.6 mmol) in methanol (80 mL) was added HCl (4 N in dioxanes, 25.5 mL, 102 mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature and the solvent was removed in vacuo. The resulting oil was partitioned with ethyl acetate and was washed with 10% aqueous potassium hydroxide. The organic was dried over sodium sulfate and was concentrated. (1*S*)-1-[2-Bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]pent-4-en-1-amine (4.4 g, 14.3 mmol) was carried forward without further purification. MS ESI calc'd. for C₁₂H₁₄BrF₃N [M + H]⁺ 308.0 and 310.0, found 308.0 and 310.0.

Step 4: To DIPEA (7.48 mL, 42.8 mmol) and (1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]pent-4-en-1-amine (4.4 g, 14.3 mmol) in DCM (20 mL) was added benzyl chloroformate at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours and was quenched with water. The organic was washed with 10% aqueous KOH and the aqueous was back-extracted with ethyl acetate. The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and then purified by column chromatography to yield benzyl {(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]pent-4-en-1-yl} carbamate (5.8 g, 13.1 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (b, 5H), 7.1 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.3 (b, 1H), 5.15 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H).

Step 5: To a 100 mL RBF equipped with a reflux condenser was added benzyl {(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]pent-4-en-1-yl} carbamate (0.5 g, 1.13 mmol), 1-ethenyl-3-methyl-5-(trifluoromethyl)benzene (421 mg, 2.26 mmol) and dichloromethane (10 mL). The system was flushed with nitrogen and 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene[2-(*i*-propoxy)-5-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)phenyl]methyleneruthenium(II) dichloride (41 mg, 0.57 mmol) (Zhan catalyst-1B) was added before heating at 60 °C for 20 min. The reaction was cooled to room temperature and was directly purified by column chromatography to yield benzyl {(1*R*,4*E*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]pent-4-en-1-yl} carbamate (500 mg, 0.833 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (b, 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).

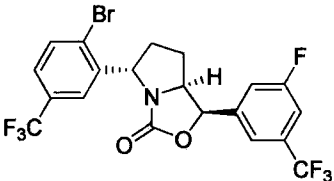
Step 6: To a 250 mL RBF was added tetrabutylammonium hydrogen sulfate (28 mg, 0.083 mmol), D-Epozone (215 mg, 0.833 mmol), benzyl {(1*R*,4*E*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]pent-4-en-1-yl} carbamate (500 mg, 0.833 mmol) followed by MeCN (7 mL) and EtOAc (6 mL). Sodium tetraborate decahydrate (318 mg, 0.833 mmol) in an aqueous ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt dihydrate solution (0.4 mM, 7 mL) was added to the reaction at 0 °C. A solution of potassium

carbonate (1.51 g, 8.33 mmol) in water (7 mL) and a solution of OXONE® (1.54 g, 2.50 mmol) in an aqueous ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt dihydrate (0.4 mM, 7 mL) were simultaneously added to the reaction at 0 °C over the course of two hours. An additional solution of D-Epozone (107 mg, 0.417 mmol) in MeCN (3 mL) was added via syringe pump over 1.5 hours. The reaction was diluted with water (100 mL) and was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The organic was concentrated and purified by column chromatography to yield benzyl [(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-{(2*R*,3*R*)-3-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]oxiran-2-yl}propyl]carbamate (300 mg, 0.487 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38-7.42 (b, 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).

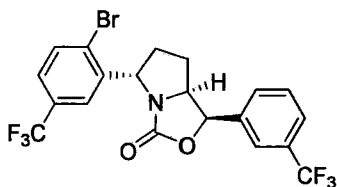
Step 7: To benzyl [(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-{(2*R*,3*R*)-3-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]oxiran-2-yl}propyl]carbamate (100 mg, 0.162 mmol) in DMF (2 mL) was added LiHMDS (1.0 M, 0.324 mL, 0.324 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature overnight and the solvent was removed under reduced pressure. The resultant residue was purified by preparative TLC to yield (1*R*,5*S*,7*aS*)-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (75 mg, 0.148 mmol). ¹H NMR (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).

The following intermediates in Table 2 were prepared according to Scheme D using the procedure outlined in the synthesis of Intermediate D1 utilizing commercially available or known aldehydes in Step 1. In addition to LiHMDS, an alternative base that can be used in Step 7 is DBU.

Table 2

Int	Structure	IUPAC Name	Exact Mass [M+H] ⁺ or ¹ H NMR ¹ H NMR (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,
D2		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-one	

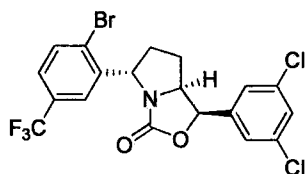
D3



(1*R*,5*S*,7*aS*)-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one

1H).
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (m, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 1.53-1.66 (b, 2H), 1.38 (m, 1H).

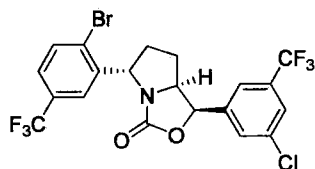
D4



(1*R*,5*S*,7*aS*)-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-(3,5-dichlorophenyl)tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one

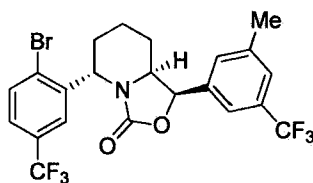
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 5.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.33 (m, 1H).

D5



(1*R*,5*S*,7*aS*)-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.33 (m, 1H).



Intermediate D6

(1*R*,5*S*,8*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]hexahydro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]pyridin-3-one

Step 1: To a 100 mL three-neck RBF equipped with stir bar and condenser was added Mg (excess), catalytic iodine, THF (20 mL), followed by 5-bromopent-1-ene (1.93 g, 12.9 mmol) added in small increments. The mixture was heated to 40 °C for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and the freshly made Grignard reagent was added via syringe into a 250 mL RBF with *N*-{(E)-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]methylidene}-2-methylpropane-2-sulfinamide (2.3 g, 6.5 mmol) in THF (20 mL). Upon completion, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and partitioned with ethyl acetate. The organic was dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and purified by column chromatography to yield *N*-{(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]hex-5-en-1-yl}-2-methylpropane-2-sulfinamide (1.5 g, 3.5 mmol). ¹H NMR (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).

Step 2: To *N*-{(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]hex-5-en-1-yl}-2-methylpropane-2-sulfinamide (1.5 g, 3.5 mmol) was added HCl (4 N in dioxanes, 6.16 mL, 24.6 mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature and the solvent was removed in vacuo. The resultant oil was partitioned with ethyl acetate and was washed with 10% aqueous potassium hydroxide. The organic was dried over sodium sulfate and was concentrated. (1*S*)-1-[2-Bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]hex-5-en-1-amine (1.11 g, 3.45 mmol) was carried forward without further purification. MS ESI calc'd. for C₁₃H₁₆BrF₃N [M + H]⁺ 322.0 and 324.0, found 322.2 and 324.2.

Step 3: To DIPEA (1.81 mL, 10.3 mmol) and (1*S*)-1-[2-Bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]hex-5-en-1-amine (1.11 g, 3.45 mmol) in DCM (20 mL) was added benzyl chloroformate at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours and was quenched with water. The organic was washed with 10% aqueous KOH and the aqueous layer was back-extracted with ethyl acetate. The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and then purified by column chromatography to benzyl {(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]hex-5-en-1-yl}carbamate (1.5 g, 3.29 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39-7.29 (b, 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).

Step 4: To a 100 mL RBF equipped with a reflux condenser was added benzyl {(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]hex-5-en-1-yl}carbamate (1.5 g, 3.29 mmol), 1-ethenyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (1.58 g, 6.57 mmol) and dichloromethane (10 mL). The system was flushed with nitrogen and 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene[2-(*i*-propoxy)-5-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)phenyl]methyleneruthenium(II) dichloride

(41 mg, 0.57 mmol) was added before heating at 60 °C for 20 min. The reaction was cooled to room temperature and was directly purified by column chromatography to yield benzyl {(1*R*,5*E*)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]hex-5-en-1-yl} carbamate (2.0 g, 2.99 mmol). ¹H NMR (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).

Step 5: To a 250 mL RBF was added tetrabutylammonium hydrogen sulfate (97 mg, 0.284 mmol), D-Epozone (370 mg, 1.43 mmol), benzyl {(1*R*,5*E*)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]hex-5-en-1-yl} carbamate (1.9 g, 2.84 mmol) followed by MeCN (15 mL) and EtOAc (20 mL). Sodium tetraborate decahydrate (1.08 g, 2.84 mmol) in an aqueous ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt dihydrate solution (0.4 mM, 7 mL) was added to the reaction at 0 °C. A solution of potassium carbonate (3.93 g, 28.4 mmol) in water (25 mL) and a solution of OXONE® (5.24 g, 8.53 mmol) in an aqueous ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt dihydrate (0.4 mM, 25 mL) were simultaneously added to the reaction at 0 °C over the course of two hours. An additional solution of D-Epozone (370 mg, 1.43 mmol) in MeCN (3 mL) was added via syringe pump over 1.5 hours. The reaction was diluted with water (100 mL) and was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The organic was concentrated to yield a white solid that was resubjected to the reaction procedure. Benzyl {(1*S*)-4-[(2*S*,3*S*)-3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]oxiran-2-yl]-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]butyl} carbamate (1.5 g, 2.19 mmol) was isolated by column chromatography. ¹H NMR (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 (br s, 2H).

Step 6: To benzyl {(1*S*)-4-[(2*S*,3*S*)-3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]oxiran-2-yl]-1-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]butyl} carbamate (500 mg, 0.731 mmol) in DMF (2 mL) was added DBU (111 mg, 0.731 mmol). The system was heated to 125 °C for 6 hours. The solvent was removed in vacuo. The reaction was diluted with ethyl acetate and water. The organic was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The resultant oil was purified by column chromatography to yield (*R*)-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]{(2*S*,6*S*)-6-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]piperidin-2-yl}methanol (280 mg, 0.509 mmol). ¹H NMR (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).

Step 7: To (*R*)-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]{(2*S*,6*S*)-6-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]piperidin-2-yl}methanol (280 mg, 0.509 mmol) in DCM (5 mL) was added DIPEA (0.9 mL, 0.509 mmol) and phosgene (252 mg, 0.509 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes before the solvent was removed and the reaction

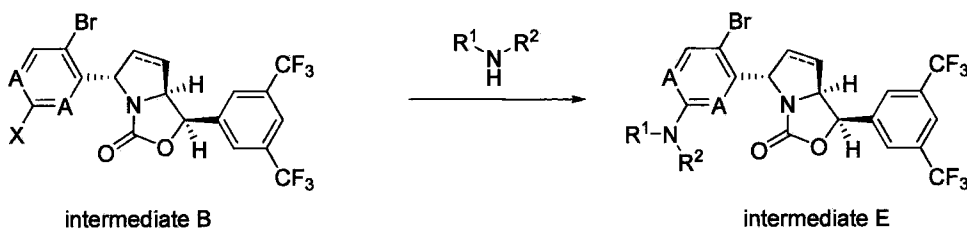
was diluted with ethyl acetate (15 mL) and aqueous KOH (15 mL). The organic was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated before purification by preparative TLC to yield

(1*R*,5*S*,8*aS*)-5-[2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[3-methyl-5-

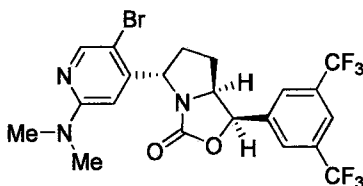
(trifluoromethyl)phenyl]hexahydro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]pyridin-3-one (200 mg, 0.347 mmol). MS

ESI calc'd. for $C_{22}H_{16}BrF_9NO_2$ $[M + H]^+$ 576.0 and 578.0, found 576.1 and 578.1.

Scheme E



Preparation of Intermediate E is carried out via displacement of an appropriately functionalized Intermediate B/D by a commercially available amine.

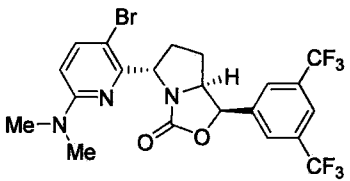
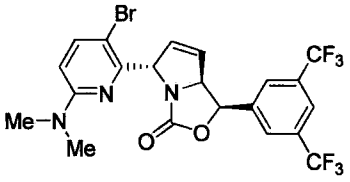
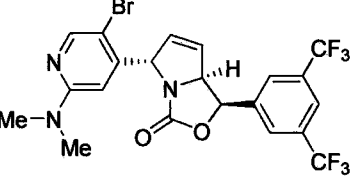


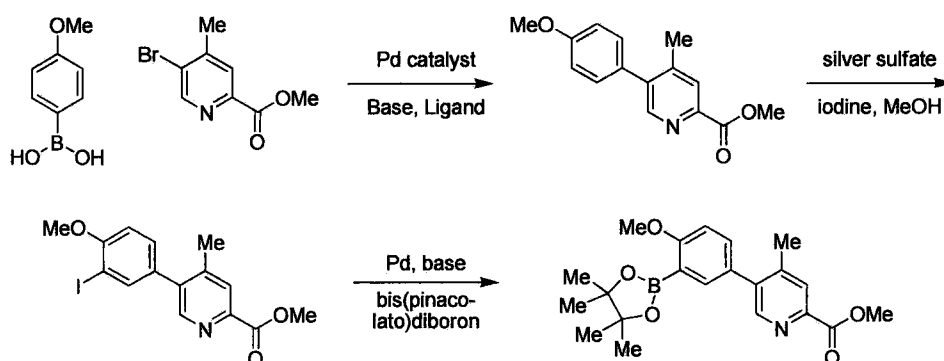
Intermediate E1

(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[5-bromo-2-(dimethylamino)pyridin-4-yl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one

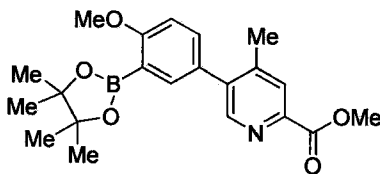
To Intermediate B4 (130 mg, 0.245 mmol) in THF (0.5 mL) was added dimethylamine (2.0 M, 3.7 mL, 7.4 mmol). The system was sealed and heated to 150 °C by microwave irradiation for 1 hour. The reaction was then directly purified by HPLC to yield (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[5-bromo-2-(dimethylamino)pyridin-4-yl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (80 mg, 0.149 mmol). MS ESI calc'd. for $C_{21}H_{19}BrF_6N_3O_2$ $[M + H]^+$ 538.0 and 540.0, found 538.0 and 540.0.

The following intermediates in Table 3 were prepared according to Scheme E using the procedure outlined in the synthesis of Intermediate E1.

Int	Structure	IUPAC Name	Exact Mass [M+H] ⁺
E2		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[3-bromo-6-(dimethylamino)pyridin-2-yl]tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-one	Calc'd 538.1 and 540.1, found 538.0 and 540.0
E3		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[3-bromo-6-(dimethylamino)pyridin-2-yl]-5,7 <i>a</i> -dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-one	Calc'd 536.0 and 538.0, 536.1 and 538.1
E4		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[5-bromo-2-(dimethylamino)pyridin-4-yl]-5,7 <i>a</i> -dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-one	Calc'd 536.0 and 538.0, 536.2 and 538.2

Scheme F

5 Preparation of Intermediate F begins with a Suzuki coupling of commercially available starting materials. An iodination followed by a Miyaura borylation yields the desired boronic ester Intermediate F.



Intermediate F

methyl 5-[4-methoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-4-methylpyridine-2-carboxylate

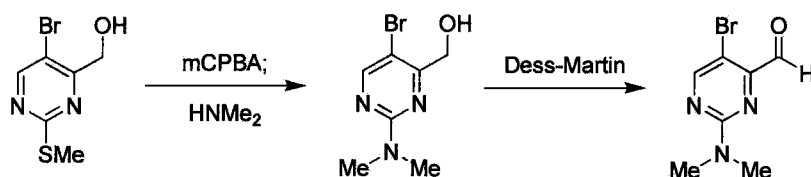
5

Step 1: To a solution of 5-bromo-4-methylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester (2.207 g, 9.59 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (1.604 g, 10.55 mmol) and 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocene palladium dichloride (0.313 g, 0.480 mmol) in THF (30 mL) was added potassium carbonate (2.0 M in water, 10.1 mL, 20.15 mmol). The mixture was purged with nitrogen and heated at 50 °C for 1 hour and at 60 °C for 5 hours. The reaction was poured into ethyl acetate and was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. It was purified by column chromatography to yield methyl 5-(4-methoxyphenyl)-4-methylpyridine-2-carboxylate (2.47 g, 9.59 mmol) as a pink solid. MS ESI calc'd. for C₁₅H₁₆NO₃ [M + H]⁺ 258.1, found 258.1.

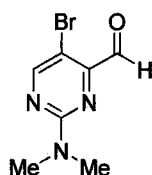
Step 2: A suspension of iodine (2.45 g, 9.66 mmol), silver sulfate (3.01 g, 9.66 mmol) and methyl 5-(4-methoxyphenyl)-4-methylpyridine-2-carboxylate (2.47 g, 9.59 mmol) in MeOH (20 mL) was stirred at room temperature for 3.5 hours. It was then heated at 36 °C for 4 hours and then at room temperature for another 16 hours. Additional iodine (0.8 g, 3.15 mmol) and silver sulfate (1 g, 3.2 mmol) were added and the reaction was heated to 36 °C for 3 hours. The volatiles were removed and the reaction was diluted with ethyl acetate and aqueous sodium thiosulfate. The organic was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and then concentrated. The resultant oil was purified by column chromatography to yield methyl 5-(3-iodo-4-methoxyphenyl)-4-methylpyridine-2-carboxylate (2.35 g, 6.12 mmol) as a white solid. MS ESI calc'd. for C₁₅H₁₅INO₃ [M + H]⁺ 384.0, found 384.0.

Step 3: A solution of [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (0.368 g, 0.451 mmol), potassium acetate (1.34 g, 13.6 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.4 g, 5.50 mmol) and methyl 5-(3-iodo-4-methoxyphenyl)-4-methylpyridine-2-carboxylate (1.73 g, 4.51 mmol) in DMSO (20 mL) was heated at 80 °C for 80 minutes. The mixture was cooled to room temperature and was poured into ethyl acetate and water. The organic was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude oil was purified by column chromatography to yield methyl 5-[4-methoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-4-methylpyridine-2-carboxylate (1.73 g, 4.51 mmol). MS ESI calc'd. for C₂₁H₂₆BNO₅ [M + H]⁺ 384.2, found 384.2.

30

Scheme G

Preparation of Intermediate G was carried out with oxidation of a methylsulfide followed by displacement with dimethylamine. Subsequent oxidation of the alcohol yields the aldehyde Intermediate G.

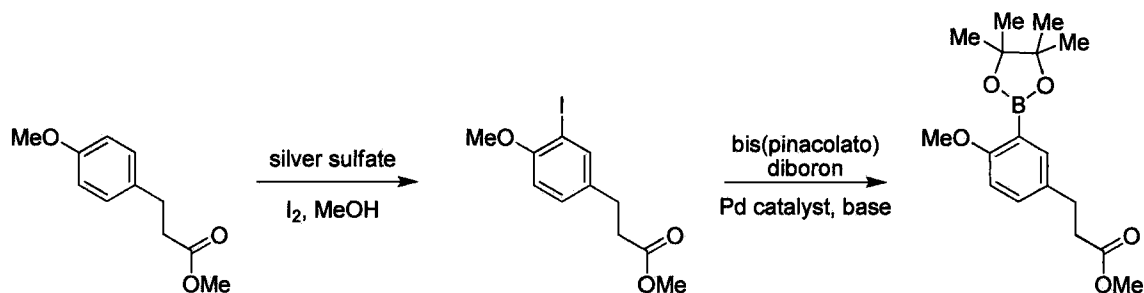
**Intermediate G**

5-bromo-2-(dimethylamino)pyrimidine-4-carbaldehyde

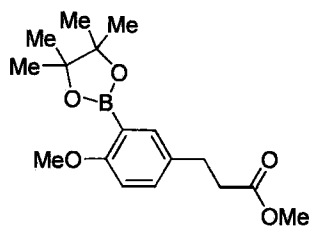
Step 1: To [5-bromo-2-(methylsulfanylmethyl)pyrimidin-4-yl]methanol (20 g, 85 mmol) in DCM (100 mL) was added *m*-CPBA (41.9 g, 187 mmol) portionwise at room temperature. The reaction was stirred for 1 hour before dimethylamine (2.0 M, 213 mL, 425 mmol) was added. After 2 hours, additional dimethylamine (2.0 M, 40 mL, 80 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. The volatiles were removed and the crude oil was dissolved in ethyl acetate, washed with water and then brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. [5-Bromo-2-(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]methanol (19 g, 82 mmol) was carried forward as a crude oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.22 (s, 6H).

Step 2: To [5-bromo-2-(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]methanol (19 g, 82 mmol) in DCM (10 mL) was added Dess-Martin periodinane (41.7 g, 98 mmol) at room temperature. The reaction was stirred overnight and the reaction was diluted with hexanes, filtered and was concentrated before purification by column chromatography to yield 5-bromo-2-(dimethylamino)pyrimidine-4-carbaldehyde (10 g, 43.5 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 3.24 (s, 6H).

Scheme H



Intermediate H was prepared via iodination and subsequent Miyaura borylation from commercially available starting materials.



Intermediate H

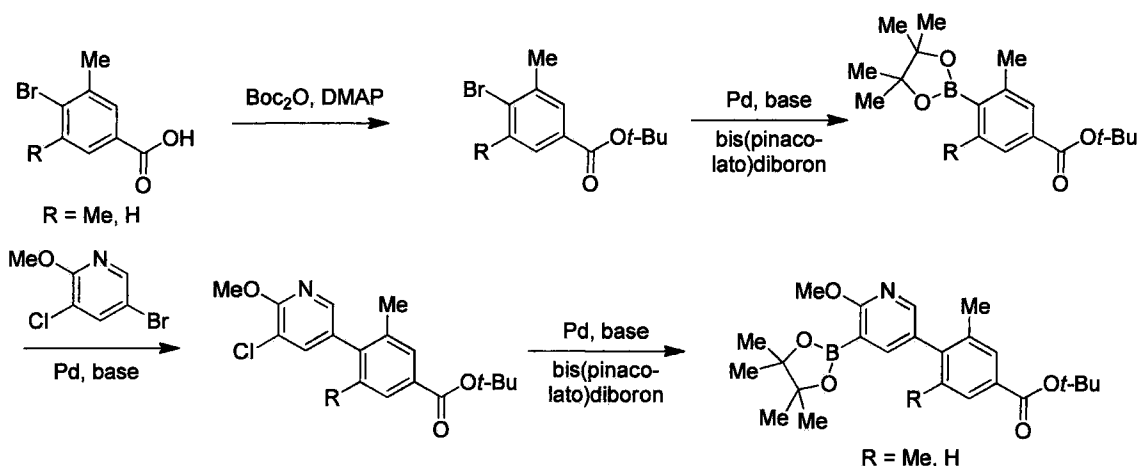
methyl 3-[4-methoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]propanoate

Step 1: A 3-neck 5 L RBF equipped with mechanical stirrer, thermometer, and a nitrogen bubbler, was charged with 3-(4-methoxyphenyl)propionic acid methyl ester (100 g, 515 mmol), silver sulfate (161 g, 515 mmol) and iodine (131 g, 515 mmol) in methanol (2 L). The reaction mixture was stirred vigorously at room temperature for 1 hour. The reaction was filtered through Solka-Floc® (ethyl acetate wash). The filtrate was concentrated and the residue was taken up in ethyl acetate (4 L). The organic was washed with water, saturated aq. NaHSO₃ (50 mL), and brine (50 mL) before drying over Na₂SO₄, filtering, and concentrating to dryness. The crude reaction was purified by column chromatography to yield methyl 3-(3-iodo-4-methoxyphenyl)propanoate (155 g, 484 mmol) as a clear oil. MS ESI calc'd. for C₁₁H₁₄IO₃ [M + H]⁺ 321.0, found 321.0.

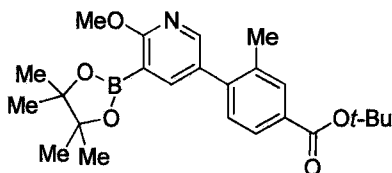
Step 2: A 3-neck 12 L RBF equipped with mechanical stirrer, thermometer, nitrogen bubbler, condenser and addition funnel, was charged with methyl 3-(3-iodo-4-methoxyphenyl)propanoate (155 g, 484 mmol), bis(pinacolato)diboron (154 g, 605 mmol), and potassium acetate (95 g, 48.4 mmol) in DMSO (3 L) and dioxane (0.9 L). The system was degassed three times with nitrogen gas before the addition of dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (39.5 g, 48.4 mmol). The system was degassed three times and was then heated to 50 °C for 1 hour. The temperature was raised to 80 °C and the reaction was stirred overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate (4 L) and was partitioned with water and then with brine. The organic was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The crude reaction was purified by column

chromatography to yield methyl 3-[4-methoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]propanoate (108.1 g, 338 mmol) as a tan solid. MS ESI calc'd. for $C_{17}H_{26}BO_5$ $[M + H]^+$ 321.2, found 321.2.

Scheme I



Preparation of Intermediate I begins with formation of a tert-butyl ester which is then subjected to a Miyaura coupling to obtain the corresponding boronic ester. Suzuki coupling with a commercially available 5-bromo-3-chloro-2-methoxypyridine yields the coupled chloride. A second Miyaura coupling provides the desired boronic ester Intermediate I.



Intermediate I

tert-butyl 4-[6-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-yl]-3-methylbenzoate

Step 1: To a 250 mL RBF was added 4-bromo-3-methylbenzoic acid (10g, 46.5 mmol), DMAP (8.52 g, 69.8 mmol) and *tert*-butyl alcohol (100 mL). Di-*tert*-butyl dicarbonate (12.96 mL, 55.8 mmol) was added via a syringe to the solution, which caused vigorous bubbling, foaming and the loss of some material. The remaining reaction mixture was heated at 70 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature and the volatiles were removed under reduced pressure. Crude material was diluted with ethyl acetate:hexanes (1:4, 200 mL) and was washed sequentially with 5% aqueous KOH (200 mL) and saturated aqueous ammonium chloride (2 x 100 mL). The organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated

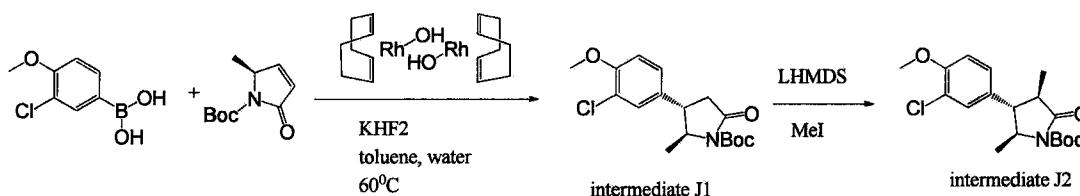
before purification by column chromatography. *tert*-Butyl 4-bromo-3-methylbenzoate was isolated as a colorless oil (7.2 g, 26.6 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

Step 2: To a 250 mL RBF was added 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocene palladium dichloride (0.317 g, 0.487 mmol), *tert*-butyl 4-bromo-3-methylbenzoate (6.6 g, 24.34 mmol), bis(pinacolato)diboron (7.42 g, 29.2 mmol), potassium acetate (5.97 g, 60.9 mmol) and dioxane (25 mL). The system was flushed with nitrogen and was heated at 125 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature and was diluted with ethyl acetate:hexanes (1:9, 120 mL) and then was washed sequentially with water (150 mL) and then brine (50 mL). The organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated before purification by column chromatography. *tert*-Butyl 3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate was isolated as a crystalline solid (6.6 g, 14.5 mmol). ^1H NMR indicated it is about 70% pure. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.8 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.39 (s, 12H).

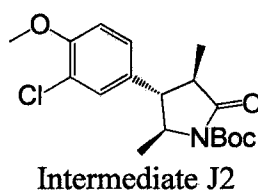
Step 3: To a 250 mL RBF was added 5-bromo-3-chloro-2-methoxypyridine (1.5 g), tribasic potassium phosphate (2.86 g, 13.5 mmol), bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (0.275 g, 6.74 mmol), *tert*-butyl 3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate (2.27 g, 7.13 mmol), dioxane (50 mL) and water (3 mL). The flask was sealed and was stirred at 80 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate, washed with water, filtered and concentrated. The resultant residue was purified by column chromatography to yield *tert*-butyl 4-(5-chloro-6-methoxypyridin-3-yl)-3-methylbenzoate (2.0 g, 5.99 mmol). MS ESI calc'd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 334.1, found 334.0.

Step 4: To a 250 mL RBF was added *tert*-butyl 4-(5-chloro-6-methoxypyridin-3-yl)-3-methylbenzoate (4.5 g, 13.5 mmol), bis(pinacolato)diboron (6.85 g, 27.0 mmol), potassium acetate (3.97g, 40.4 mmol), and chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) (0.212 g, 0.27 mmol) followed by anhydrous dioxane (50 mL). The system was evacuated and backfilled with nitrogen (3x) and was heated to 120 °C for 2 hours. The mixture was cooled, filtered over Celite (ethyl acetate wash) and was concentrated. The residue was purified by column chromatography to afford *tert*-butyl 4-[6-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-yl]-3-methylbenzoate as a solid (4.3 g, 10.11 mmol). MS ESI calc'd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BNO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 426.2, found 426.0.

Scheme J



Intermediate J1 was synthesized by rhodium catalyzed Michael addition of appropriate boronic acids to the known pyrrolinone derivative, (*S*)-*tert*-butyl 2-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (Cuiper et al., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2567-2570). Treatment of J1 with strong base, followed by trapping of the *in situ* generated enolate with MeI afforded intermediate J2. The enantiomer of J2 was synthesized following the same procedure starting from (*R*)-*tert*-butyl 2-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate.



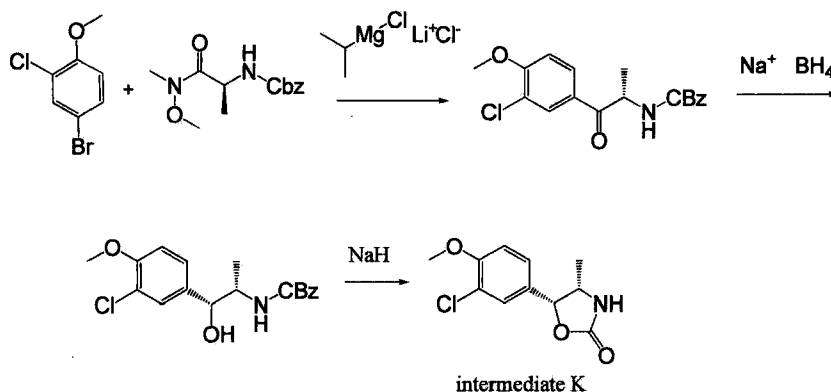
(2*S*,3*S*,4*R*)-*tert*-butyl 3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2,4-dimethyl-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate

Step 1: To a 100 mL RBF were added (3-chloro-4-methoxyphenyl)boronic acid (1.89 g, 10.14mmol), (*S*)-*tert*-butyl 2-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (1 g, 5.07mmol), hydroxy(cyclooctadiene)rhodium(I) dimer (0.116 g, 0.254 mmol), potassium hydrogen fluoride (1.58 g, 20.28 mmol). The mixture was degased and filled back with N₂. Dioxane (45 mL) and water (5 mL) were then added. The mixture was degased again and filled with N₂. The reaction mixture was heated at 60°C overnight. It was diluted with EtOAc (200 mL), washed with water, brine. Organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography, eluted with 30%EtOAc/Hexane to give (2*S*,3*S*)-*tert*-butyl 3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate (intermediate J1, 0.85 g) as white crystalline solid. ¹H NMR (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).

Step 2: To a solution of (2*S*,3*S*)-*tert*-butyl 3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate (intermediate J1, 0.85g, 2.5 mmol) in THF (20 mL) was added LiHMDS (2.5 mL, 2.5 mmol) at -78 °C. After 30 mins, MeI (0.187 mL, 3.00 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1.5 hr. It was warmed up to 0 °C for 30min and then warmed up to RT for 30min. The reaction mixture was quenched with 2 mL of AcOH and 100 mL of NH₄Cl. The product was extracted with EtOAc (3x100 mL). The organic layer was washed with brine(100 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified

by silica gel chromatography, eluted with 30%EtOAc/Hexane to give (2S,3S,4R)-tert-butyl 3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2,4-dimethyl-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate (intermediate J2, 0.55 g, yield of 62%) as off-white solid. ¹H NMR (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).

Scheme K



Intermediate K

(4S,5R)-5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4-methyloxazolidin-2-one

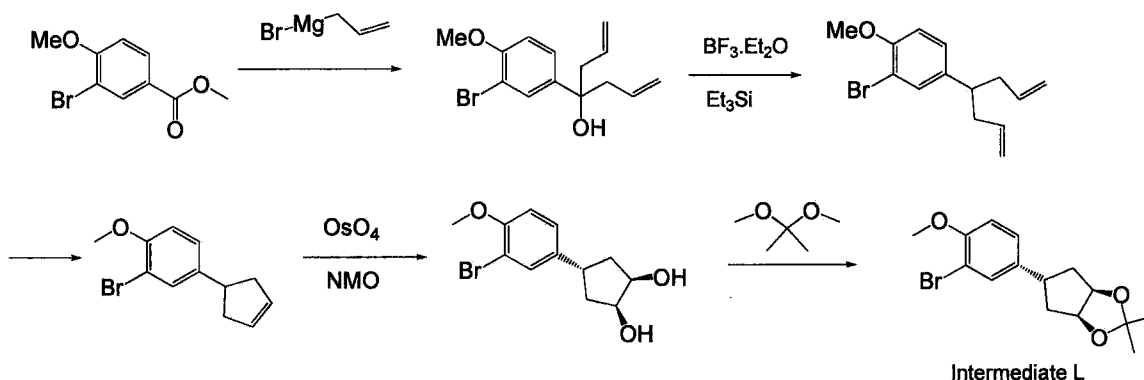
Step 1. A solution of 4-bromo-2-chloroanisole (3 g, 13.55 mmol) and (S)-benzyl (1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (3.79 g, 14.22 mmol) in THF (33.9 mL) was cooled to -20 °C with dry ice/ acetone. To this solution was added isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex (22.9 mL, 29.8 mmol) at -20 °C dropwise under N₂. After addition, the reaction mixture was warmed up to rt and stirred overnight. The reaction mixture was cooled to -40 °C and slowly poured into a stirred mixture of crushed ice and 30 mL of 1N HCl. The resulting mixture was diluted with 30 mL of brine, extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography, eluted with 0-100% EtOAc in hexane to give (S)-benzyl (1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (0.82 g) as a white solid. ¹H NMR (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).

Step 2. To a solution of (S)-benzyl (1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (0.81 g, 2.456 mmol) in MeOH (10 mL) and THF (10 mL) was added NaBH₄ (0.139 g, 3.68 mmol) at 0 °C. The solution was stirred at that temperature for 0.5 hr. The reaction was quenched with Saturated NH₄Cl aq. solution (20 mL) and water (20 mL). The mixture was

extracted 3 times with EtOAc (100 mL). The organic layer was washed with brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by chromatography over silica gel and eluted with 40% EtOAc in hexane to give two isomers. The major isomer is benzyl ((1R,2S)-1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-1-hydroxypropan-2-yl)carbamate (0.41 g). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 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 (b, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.01 (d, 3H).

Step 3. To a solution of benzyl ((1R,2S)-1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-1-hydroxypropan-2-yl)carbamate (0.24 g, 0.686 mmol) in THF (4.6 mL) was added NaH (0.036 g, 0.892 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to RT and stirred overnight. It was then quenched with 1N HCl (1.5 mL). This mixture was diluted with EtOAc and washed with sat. aqueous NaHCO_3 , water and brine. The organic phase was dried with Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography, eluted with EtOAc to give (4S,5R)-5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4-methyloxazolidin-2-one (intermediate K, 0.13 g). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.84 (b, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 0.87 (d, 3H).

Scheme L



Intermediate L

(3aR,5s,6aS)-5-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxole

Step 1: To a 250 mL RBF was added methyl 3-bromo-4-methoxybenzoate (4.0 g, 16.3 mmol). The flask was flushed with N_2 . THF (60 mL) was added, followed by allylmagnesium bromide (39.2 mL, 39.2 mmol, 1.0 M in ether) at 0 °C via a syringe over 10 mins. The resulting reaction mixture was stirred at 0 °C for 2hrs. It was quenched by addition of 50 mL sat. NH_4Cl at 0 °C and 100 mL of water. The product was extracted with EtOAc (3x100

mL). Organics were washed with 100 mL brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to give 4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)hepta-1,6-dien-4-ol (5.0 g) as a colorless oil. ¹H NMR (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).

5 **Step 2:** To a 250 mL RBF were added 4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)hepta-1,6-dien-4-ol (4.85 g, 16.32 mmol), triethylsilane (5.21 mL, 32.6 mmol), and CH₂Cl₂ (50 mL). The flask was flushed with N₂. BF₃·Et₂O (2.275 mL, 17.95 mmol) was added via syringe at -78 °C. The resulting reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 hr and was then allowed to warm to 0 °C briefly. 50 mL 10% KOH was added at 0 °C and the reaction mixture was extracted with 50
10 mL EtOAc/Hexane (1:1). The organics were washed with 30 mL brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Crude product was purified by silica gel chromatography, eluted with 10% EtOAc/Hexane to give 2-bromo-4-(hepta-1,6-dien-4-yl)-1-methoxybenzene (3.6 g) as colorless oil. ¹H NMR (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).

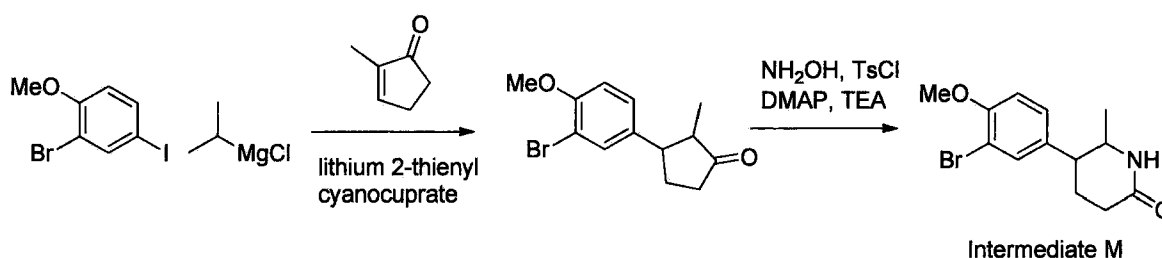
15 **Step 3:** To a solution of 2-bromo-4-(hepta-1,6-dien-4-yl)-1-methoxybenzene (2.0 g, 7.11 mmol) in DCM (36 mL) was added Zhan catalyst (47 mg). The mixture was flushed with N₂ and refluxed at 45 °C overnight. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 10% of EtOAc/isohexane to give 2-bromo-4-(cyclopent-3-en-1-yl)-1-methoxybenzene (1.9 g) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz,
20 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).

Step 4: To a 100 mL RBF were added 2-bromo-4-(cyclopent-3-en-1-yl)-1-methoxybenzene (1.9 g, 7.51 mmol), NMO (2.64 g, 22.5 mmol), osmium tetroxide (0.942 mL, 0.075 mmol, 2.5% in t-BuOH), t-butanol (13 mL) and water (13 mL). The resulting reaction
25 mixture was stirred at rt over the weekend. Volatiles were removed. Crude material was dissolved in 100 mL EtOAc and washed with 50 mL water. Organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with 80% EtOAc in hexane to give 4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)cyclopentane-1,2-diol (1.7 g) as white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (d, 1H),
30 4.37 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 2.46 (b, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.88 (m, 2H).

Step 5: To a solution of 4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)cyclopentane-1,2-diol (2.0 g, 6.97 mmol) in acetone (50 mL) was added 2,2-dimethoxypropane (2.56 mL, 20.90 mmol) at 0 °C followed by adding methanesulfonic acid (0.167 g, 1.74 mmol) dropwise. The reaction

mixture was stirred at RT overnight. Volatiles were removed under vacuum. To the residue was added aqueous NaHCO_3 , and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organics were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. Crude product was purified by silica gel column chromatography, eluting with 15% EtOAc in hexane to give intermediate L (1.7 g) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 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).

Scheme M



Intermediate M was synthesized by Michael addition of the appropriate aryl cuprate reagent to 2-methylcyclopent-2-enone, followed by a Beckmann rearrangement.

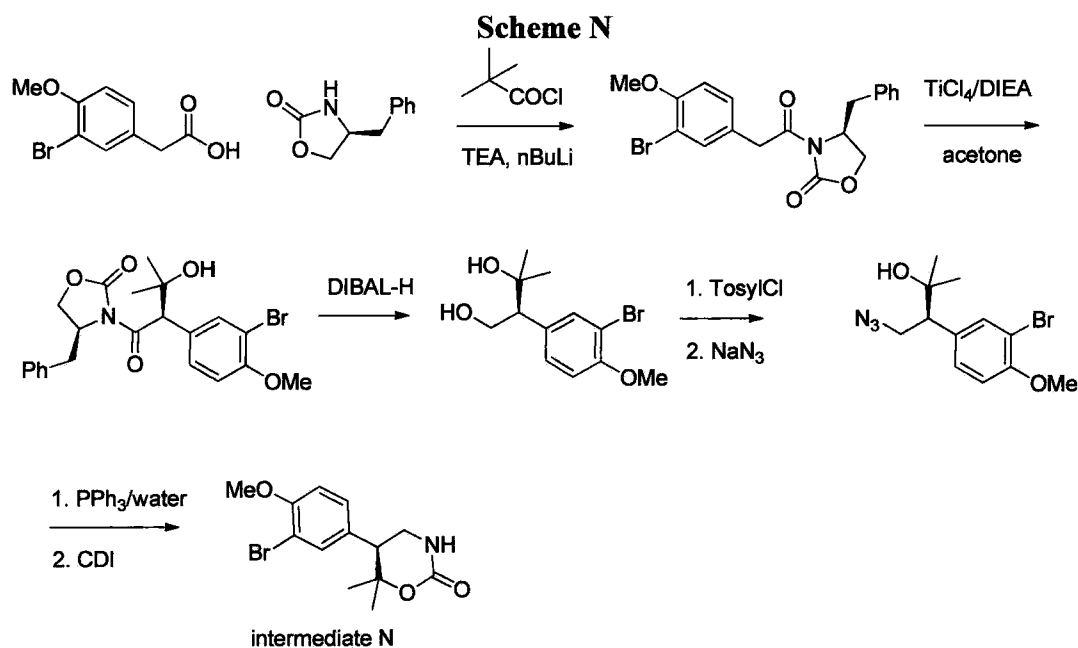
Intermediate M

5-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-6-methylpiperidin-2-one

Step 1: To a 100 mL RBF was added 2-bromo-4-iodo-1-methoxybenzene (0.59 g, 1.87 mmol), and 10 mL THF. $i\text{PrMgCl}$ (0.94 mL, 1.89 mmol, 2M THF solution) was added at 0 °C via syringe. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hr. A solution of lithium 2-thienyl cyanocuprate (7.5 mL, 1.87 mmol) in THF was added, followed by 2-methylcyclopent-2-enone (150 mg, 1.56 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hr and was allowed to warm up and stirred at rt for 1 hr. The reaction mixture was diluted with 30 mL EtOAc/hexane (1:1), washed with 30 mL 1N HCl, then 20 mL brine. Organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Crude product was purified by silica gel chromatography to give 135 mg 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-2-methylcyclopentanone as a mixture of two diastereomers at 1.6:1 ratio. ^1H NMR for the major diastereomer (500 MHz, CDCl_3): 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). ^1H NMR for the minor diastereomer (500 MHz, CDCl_3): 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).

Step 2: To a vial were added 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-2-methylcyclopentanone (135 mg, 0.57 mmol), NH_2OH (94 mg, 1.43 mmol), and 3 mL EtOH. The

resulting reaction mixture was stirred at 75 °C for 2 hrs. Volatiles were removed and the resulting residue was diluted with 20 mL EtOAc, washed with 20 mL sat. Na₂CO₃ aqueous solution, and then 10 mL brine. The organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was dissolved in 3 mL DCM and was transferred to a vial. To this vial were added tosyl-
 5 Cl (109 mg, 0.57 mmol), DMAP (catalytic) and TEA (0.13 mL, 0.95 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at rt for 2 hrs. Volatiles were removed. To the remaining material was added acetic acid (3.0 mL). The resulting reaction mixture was stirred at rt overnight. Volatiles were removed. Crude material was diluted with 20 mL EtOAc, washed with 20 mL sat.
 10 Na₂CO₃ aqueous solution, then 10 mL brine. Organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified on reverse phase HPLC eluted with acetonitrile/water (modified with 0.05% TFA) gradient solvents to give 72 mg 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-2-methylcyclopentanone (intermediate M) as a mixture of cis and trans isomers. MS ESI calc'd. for C₁₃H₁₆BrNO₂ [M + H]⁺ 298.0 and 300.20, found 298.1 and 300.1.



Intermediate N

(S)-5-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-6,6-dimethyl-1,3-oxazinan-2-one

20

Step 1: To a stirred solution of 2-(3-bromo-4-methoxyphenyl)acetic acid (5 g, 20.40 mmol) in 60 mL THF was added TEA (3.13 mL, 22.44 mmol), and then pivaloyl chloride (2.64 mL, 21.42 mmol) at 0 °C. The resulting reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 mins. Ice bath was replaced with dry ice acetone bath. To a separate round-bottom flask was added (S)-
 25 4-benzyl-2-oxazolidinone (3.62 g, 20.4 mmol) and 50 mL THF. To this solution was added n-

BuLi (12.8 mL, 20.4 mmol, 1.6 M in hexane) dropwise via a syringe at -78 °C. The resulting reaction mixture was stirred -78 °C for 5 mins. This solution was transferred to the previous flask via cannular transferring. After transferring, the reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 mins and was allowed to warm up to rt. It was quenched by addition of 100 mL brine and 100 mL water. The reaction mixture was extracted with 200 mL 30% EtOAc in hexane. The organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Crude product was purified on a Combiflash prepacked silica gel column eluted with 5% to 35% EtOAc in hexane to give 5.7 g desired product as colorless viscous material. ¹H NMR (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 (br, 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).

Step 2. To a round bottom flask were added 10 mL DCM and (S)-4-benzyl-3-(2-(3-bromo-4-methoxyphenyl)acetyl)oxazolidin-2-one (1.0 g, 2.47 mmol). TiCl₄ (2.6 mL, 2.60 mmol, 1M DCM solution) was added at 0 °C. After stirring at 0 °C for 5 mins, DIEA (0.45 mL, 2.6 mmol) was added via syringe. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 mins. Acetone (0.27 mL, 3.71 mmol) was added followed by more of TiCl₄ (2.6 mL, 2.6 mmol, 1 M DCM solution). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 hrs. It was quenched by addition of 80 mL sat. NH₄Cl aqueous solution. The resulting reaction mixture was extracted with 120 mL EtOAc/hexane (1:1). Organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Crude product was purified on Combiflash prepacked silica gel column, eluted with 5% to 40% EtOAc in hexane to give 1.1 g desired product as viscous material. ¹H NMR (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).

Step 3: To a solution of (S)-4-benzyl-3-((R)-2-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-3-hydroxy-3-methylbutanoyl)oxazolidin-2-one (540 mg, 1.17 mmol) in 10 mL THF was added a solution of DIBAL-H (3.5 mL, 3.50 mmol, 1 M toluene solution) via a syringe at 0 °C. After stirring at 0 °C for 20 mins, more DIBAL-H (1.0 mL, 1.0 mmol) was added. After stirring at 0 °C for 10 mins, the reaction mixture was quenched by addition of 10 mL EtOAc and then 10 mL 3N HCl. After stirring at 0 °C for 15 mins, the reaction was diluted with 30 mL EtOAc/hexane (1:1) and 30 mL water. The layers were separated. The organics were washed with 20 mL 10% KOH aqueous solution, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Crude product was purified on prepacked Combiflash column and eluted with 5% to 40% EtOAc in hexane to give 185 mg viscous material. NMR indicated it is a mixture of desired product and the chiral auxiliary. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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).

Step 4: To a solution of (S)-2-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,3-diol (115 mg, 0.40 mmol) in 2 mL DCM were added DMAP (catalytic), DIEA (0.21 mL, 1.29

mmol) and tosyl chloride (106 mg, 0.57 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at 40 °C overnight. It was diluted with 20 mL EtOAc and washed with 20 mL water. The organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Crude product was purified by chromatography to give 132 mg tosylate product. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

Step 5: To a solution of (S)-2-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-3-hydroxy-3-methylbutyl 4-methylbenzenesulfonate (58 mg, 0.13 mmol) in 2 mL DMF was added NaN₃ (34 mg, 0.52 mmol). The resulting reaction mixture was heated at 60 °C overnight and was then diluted with 10 mL EtOAc/hexane (1:1) and 10 mL water. The layers were separated. The organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Crude product was purified on Combiflash preppacked silica gel column, eluted with hexane to 40% EtOAc in hexane to give 38 mg desired product. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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).

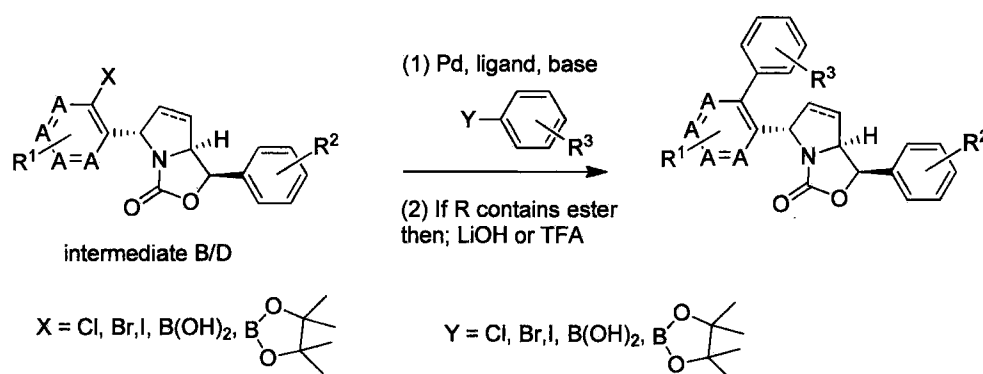
Step 6: To a 25 mL round bottom flask containing (S)-4-azido-3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-2-methylbutan-2-ol (38 mg, 0.12 mmol) were added PPh₃ (48 mg, 0.18 mmol), THF (2 mL) and water (0.2 mL). The resulting reaction mixture was heated to reflux for 2 hrs. Volatiles were removed under vacuum. To the residue was added 2 mL THF, DIEA (0.063 mL, 0.36 mmol) and CDI (39 mg, 0.24 mmol). The resulting reaction mixture was heated at 60 °C for 3 hrs. It was then diluted with 10 mL saturated NH₄Cl and extracted with 15 mL EtOAc. The organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Crude product was purified on a Combiflash preppacked silica gel column which was eluted with EtOAc to give 30 mg of the desired product (intermediate N). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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 (br, 1H), 3.0 (br, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

Examples - General Synthetic Schemes

Compounds of Formula I and Formula Ia can be synthesized according to the general schemes outlined below. Syntheses of representative examples follow. The starting materials in the schemes are commercially available or are readily synthesized by a person skilled in the art.

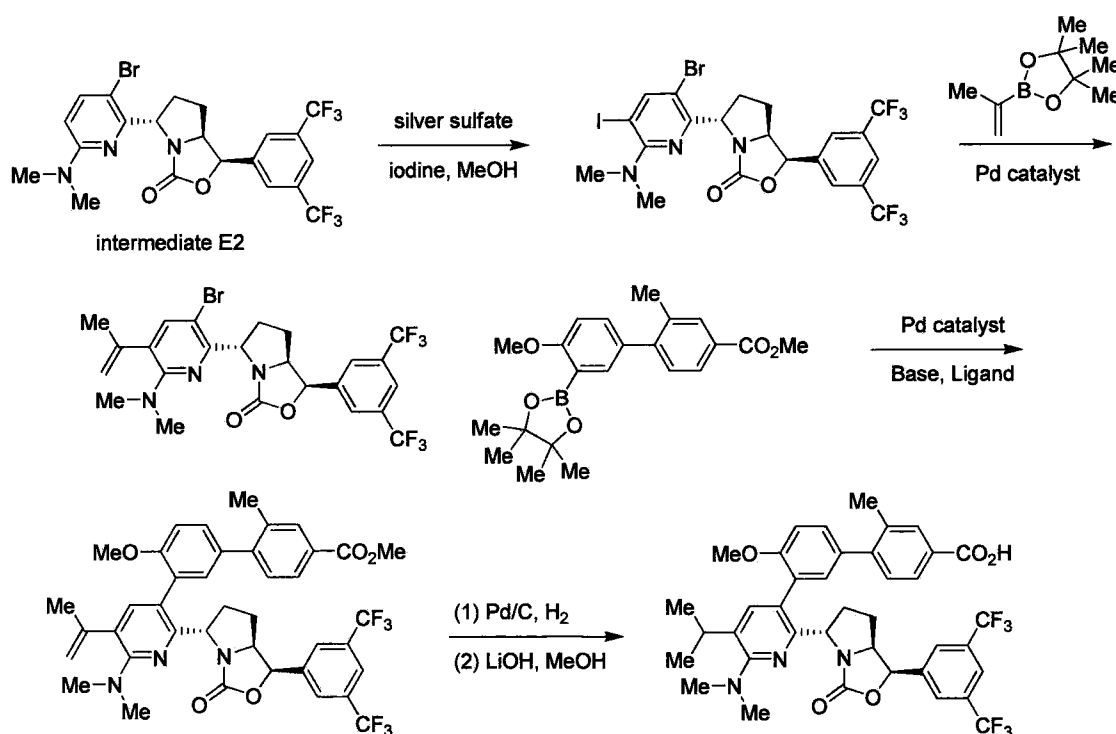
The schemes and examples are illustrative and are not to be construed as limiting the invention.

Scheme 1



In Scheme 1, A is CH or N, where the H of CH can be substituted. In accordance with Scheme 1, a cross-coupling reaction between Intermediate B, D or E and an appropriately functionalized boronic acid/ester provides compounds of the general formula I and Ia. In cases where an ester group is present in the final compound, a saponification or hydrolysis may subsequently be carried out to generate the acid. In cases where a protecting group, such as acetonide or Boc, is present, a deprotection step may also be needed.

10

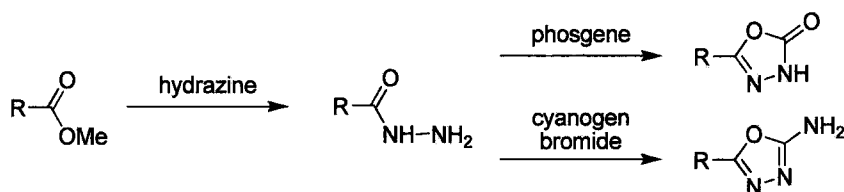
Scheme 2

In accordance with Scheme 2, Intermediate E is transformed to an iodide which is subjected to a selective Suzuki reaction to install an isopropenyl group. A second Suzuki

15

reaction of the bromide with a known boronic ester completes the carbon skeleton of the molecule. A reduction and saponification provides a compound of the general formula (I).

Scheme 3

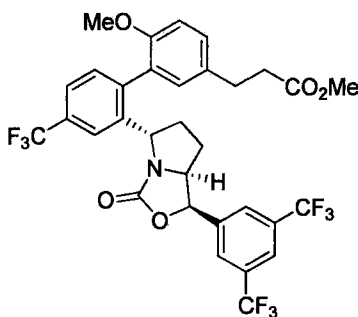


In accordance with Scheme 3, a compound of the general formula (I) containing an ester moiety may further be transformed into a 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one or a 1,3,4-oxadiazol-2-amine group via a two step sequence.

Examples

The following non-limiting schemes and examples are provided so that the invention will be more fully appreciated and understood. Starting materials are made using known procedures or as shown below.

Example 1

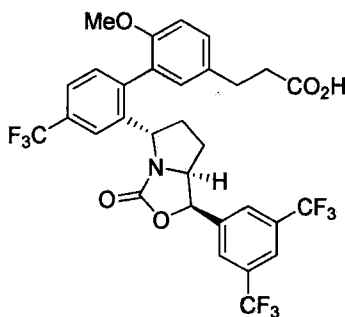


methyl 3-[2'-((1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl]-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]propanoate (Scheme 1)

To Intermediate B2 (30 mg, 0.044 mmol) was added THF (2 mL), water (0.1 mL), tribasic potassium phosphate (45.3 mg, 0.213 mmol), methyl 3-[4-methoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]propanoate (51.3 mg, 0.16 mmol) (Intermediate H), palladium(II) acetate (1.2 mg, 5.34 μ mol), and 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocene (2.53 mg, 5.34 μ mol). The system was flushed with nitrogen gas and was heated at 62 °C overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate:hexanes (1:2, 10 mL) and was partitioned with water

(10 mL). The organic was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by reverse phase HPLC to yield methyl 3-[2'-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-yl}-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]propanoate (27 mg, 0.04 mmol). ¹H NMR indicated that this compound exists as a pair of rotamers at 1.2:1 ratio. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.75 (s, 1H, major rotamer), 7.73 (s, 1H, minor rotamer) 7.6 (m, 1H) 6.8-7.3 (m, 4H), 6.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, major rotamer), 6.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, major rotamer), 6.01 (d, 1H, minor rotamer), 5.12 (m, 1H, major rotamer), 4.98 (m, 1H, minor rotamer), 4.1 (m, 1H), 3.84 (s, 3H, major rotamer), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H) 3.62 (s, 3H, minor rotamer), 2.9 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 0.9 -1.7 (m, 4H). MS ESI calc'd. for C₃₂H₂₇F₉NO₅ [M + H]⁺ 676.2, found 676.4. RTA (95% HS): 296 nM

Example 2



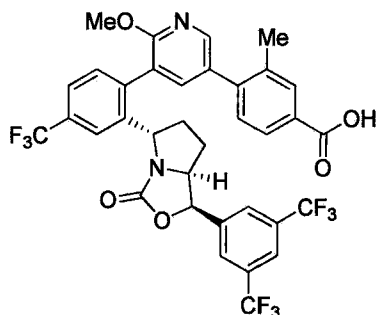
3-[2'-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-yl}-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]propanoic acid (Scheme 1)

To methyl 3-[2'-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-yl}-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]propanoate (20 mg, 0.03 mmol) in THF (2 mL) and water (0.5 mL) was added lithium hydroxide-monohydrate (6.21 mg, 0.148 mmol) and hydrogen peroxide (30%, 33.6 mg, 0.296 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature. Upon completion the reaction was diluted with water (10 mL), and solid Na₂SO₃ was added to quench hydrogen peroxide. The solution was acidified with aqueous HCl (1 M) and was partitioned with ethyl acetate (20 mL). The organic was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated before purification by reverse phase HPLC to yield 3-[2'-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-yl}-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]propanoic acid (9 mg, 0.014 mmol). ¹H NMR indicated that this compound exists as a pair of rotamers at a 3:1 ratio. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.75 (s, 1H, minor rotamer), 7.73 (s, 1H, major rotamer) 7.6 (m, 1H) 6.9-7.4 (m, 4H), 6.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, major rotamer), 5.15 (t, 1H, minor

rotamer) 5.06 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, major rotamer), 4.6 (m, 1H, major rotamer) 4.45 (m, 1H, minor rotamer), 4.98 (m, 1H, minor rotamer), 4.1 (m, 1H), 3.85 (s, 3H, minor rotamer), 3.69 (s, 3H, major rotamer), 2.4-3.1 (m, 4H), 0.9 -1.9 (m, 4H). MS ESI calc'd. for $C_{31}H_{25}F_9NO_5$ $[M + H]^+$ 662.2, found 662.3. RTA (95% HS): 128 nM

5

Example 3



4-{5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-
5-yl]-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-3-methylbenzoic acid (Scheme 1)

10

Step 1: To a solution of Intermediate B2 (4.4 g, 7.83 mmol) in dioxane (50 mL) and water (5 mL) was added Intermediate I (3.66 g, 8.61 mmol), potassium phosphate (4.98 g, 23.5 mmol) and 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocene palladium dichloride (0.255 g, 0.39 mmol). The mixture was purged with nitrogen and heated at 80 °C overnight. The reaction was poured into ethyl acetate and was washed with water, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The resultant residue was purified by column chromatography to yield *tert*-butyl 4-{5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl]-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-3-methylbenzoate (4.5 g, 5.77 mmol). MS ESI calc'd. for $C_{39}H_{33}F_9N_2O_5$ $[M + H]^+$ 781.2, found 781.2.

15

20

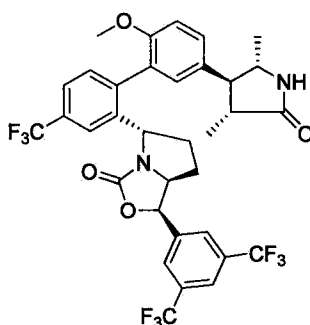
Step 2: To *tert*-butyl 4-{5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl]-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-3-methylbenzoate (1 g, 1.28 mmol) was added dichloromethane:TFA (9:1, 10mL). The reaction was stirred overnight at room temperature. Upon completion the solvent was removed under reduced pressure and the resultant residue was redissolved in acetonitrile for direct purification by reverse phase HPLC to yield 4-{5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl]-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-3-methylbenzoic acid (0.674 g, 0.931 mmol). ^1H NMR indicated that this compound exists as a pair of rotamers at 1.2:1 ratio. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 8.04 (m, 4H, peaks overlap for the two rotamers), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 2H, minor rotamer), 7.83 (s, 2H, major rotamer), 7.75 (s, 1H, major rotamer), 7.67 (s, 1H,

25

30

minor rotamer), 7.63 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H, major rotamer), 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H, major rotamer), 7.36 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H, minor rotamer), 6.11 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H, minor rotamer), 6.09 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H, major rotamer), 5.27 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H, major rotamer), 4.95 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H, minor rotamer), 4.62 (m, 1H, minor rotamer), 4.51 (m, 1H, major rotamer), 4.12 (s, 3H, minor rotamer), 3.94 (s, 3H, minor rotamer), 2.45 (s, 3H, minor rotamer), 2.45 (s, 3H, major rotamer), 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 calc'd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 725.2, found 725.0. RTA (95% HS): 53.18 nM

10 Example 4



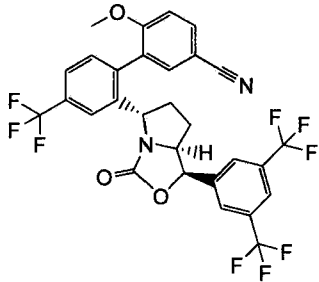
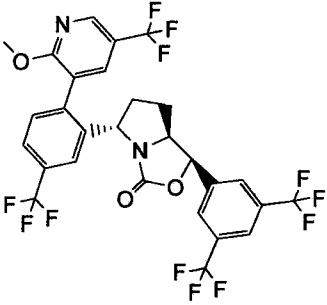
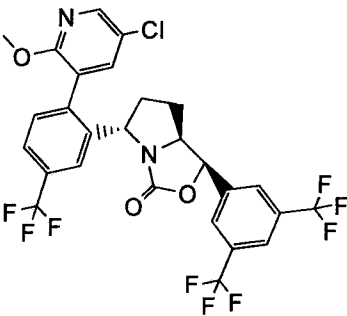
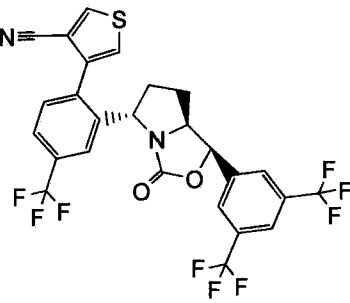
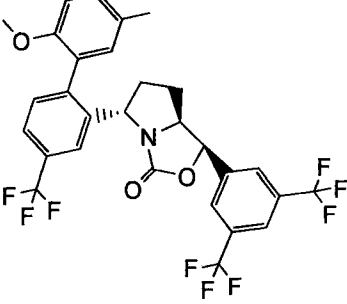
(1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-(5'-(2S,3S,4R)-2,4-dimethyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)-2'-methoxy-4-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)one (Scheme 1)

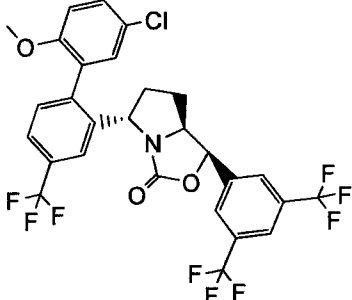
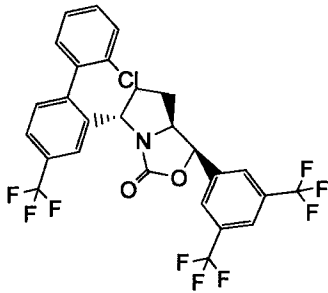
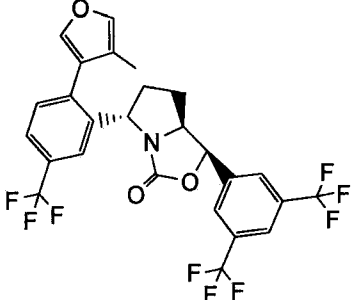
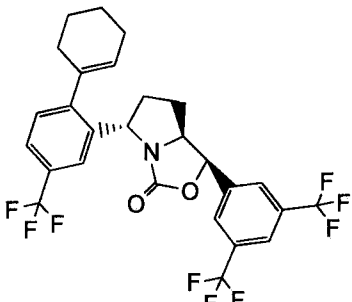
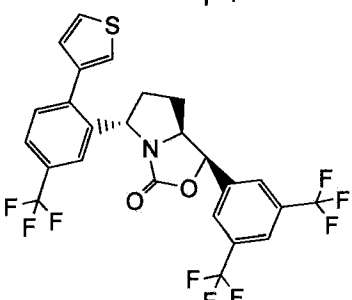
To a 10 mL microwave tube was added (1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-one (intermediate B3, 70mg, 0.115mmol), intermediate J2 (37mg, 0.104mmol), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2'4'6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) (Xphos Precatalyst) (9 mg, 0.021 mmol), potassium phosphate (33 mg, 0.157 mmol), dioxane (1 mL) and water (0.1 mL). The reaction mixture was degassed and filled with N_2 and heated at 110°C for 3 hrs. It was cooled to rt and diluted with EtOAc (3 mL). The mixture was washed with water and brine and then concentrated. The residue was purified by reverse phase HPLC. The product fraction was concentrated and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and concentrated to give the Boc protected product. It was dissolved in 0.5 mL of DCM and treated with 1 mL of TFA at rt for 10 mins. Volatiles were removed under vacuum. The residue was purified by reverse phase HPLC. Fractions contain desired product was lyophilized to give the title compound (40mg) as white powder. MS ESI calc'd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 701.0, found 701.2. RTA (95% HS): 398 nM

The following compounds in table 4 were prepared according to general scheme 1 using the procedure outlined in example 1, 2 3 and 4, utilizing commercially available or known halide or boronic acids/esters. In step 1, intermediate B/D/E may be used. In cases where an ester moiety is present, saponification or hydrolysis may be carried out using the procedure outlined in example 2 or 3.

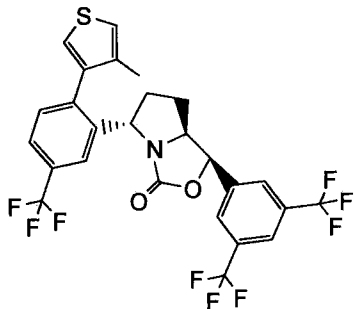
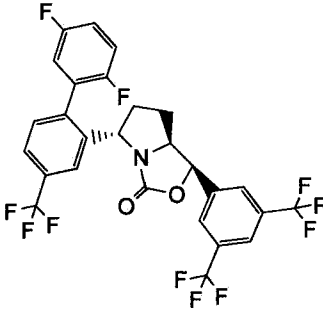
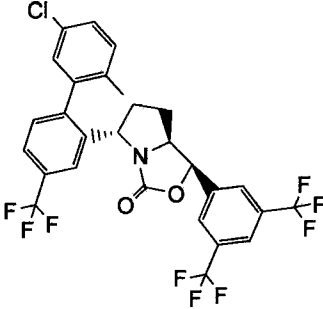
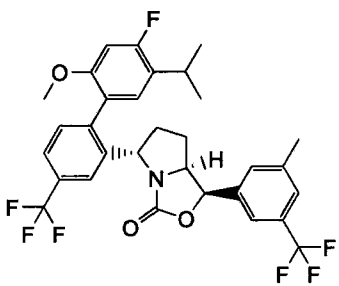
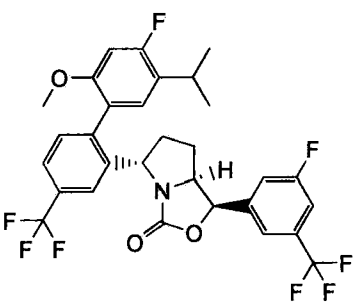
Table 4

Ex	Structure	IUPAC Name	IC ₅₀ (nM)	Exact Mass [M+H] ⁺
5		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[4'-fluoro-2'-methoxy-5'-(1-methylethyl)-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	84.92	Calc'd 650.2, found 650.3
6		methyl 2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-6'-fluoro-4'-methoxy-2-methyl-4''-(trifluoromethyl)-1,1':3',1''-terphenyl-4-carboxylate	641	Calc'd 756.2, found 756.4
7		2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-6'-fluoro-4'-methoxy-2-methyl-4''-(trifluoromethyl)-1,1':3',1''-terphenyl-4-carboxylic acid	53.7	Calc'd 742.2, found 742.4
8		trans-3-[2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]cyclobutanecarboxylic acid	96.54	Calc'd 688.2, found 688.3

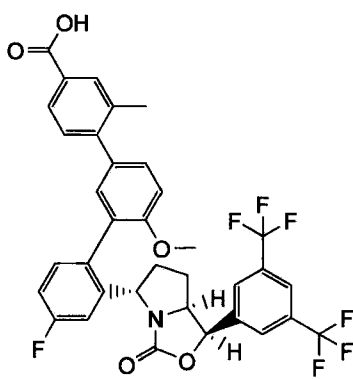
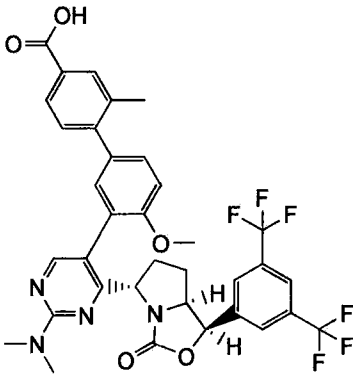
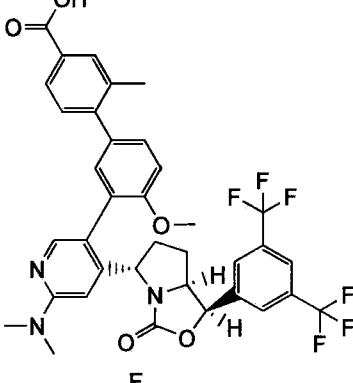
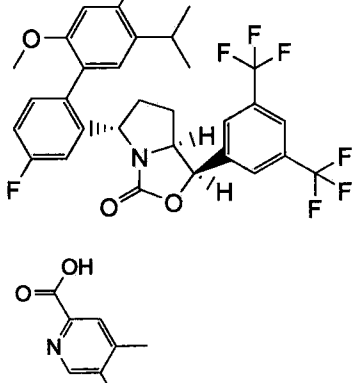
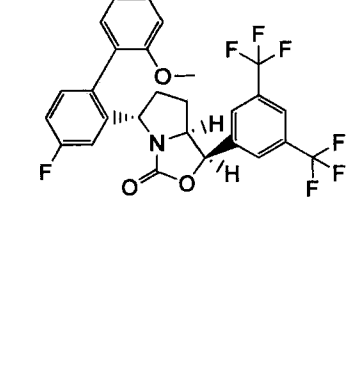
9		2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-carbonitrile	224.2	Calc'd 615.1, found 615.4
10		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl}tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	371.4	Calc'd 659.1, found 659.5
11		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-(5-chloro-2-methoxypyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	294.5	Calc'd 625.1, found 625.3
12		4-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]thiophene-3-carbonitrile	266	Calc'd 591.1, found 591.4
13		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2'-methoxy-5'-methyl-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	262.8	Calc'd 604.2, found 604.5

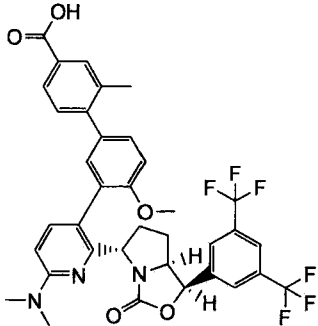
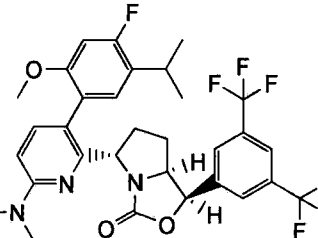
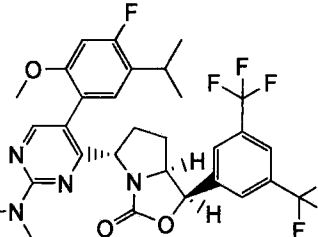
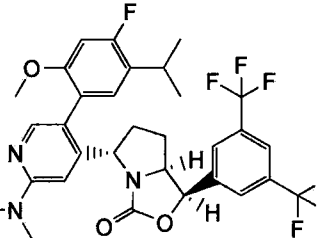
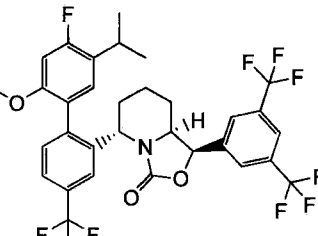
14		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[5'-chloro-2'-methoxy-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	233.3	Calc'd 624.1, found 624.5
15		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2'-chloro-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	452.8	Calc'd 594.1, found 594.3
16		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-(4-methylfuran-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	343.4	[M-H] ⁻ Calc'd 562.1, found 562.3
17		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-cyclohex-1-en-1-yl-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	73.63	Calc'd 564.2, found 564.5
18		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-thiophen-3-yl-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	102.8	[M-H] ⁻ Calc'd 564.1, found 564.3

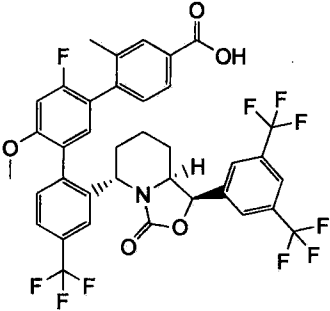
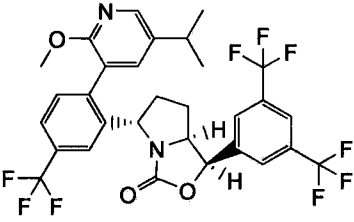
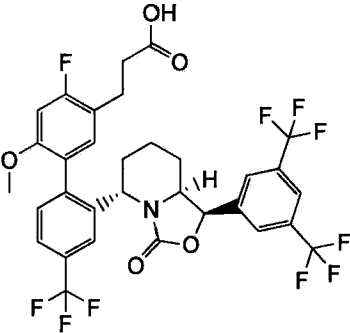
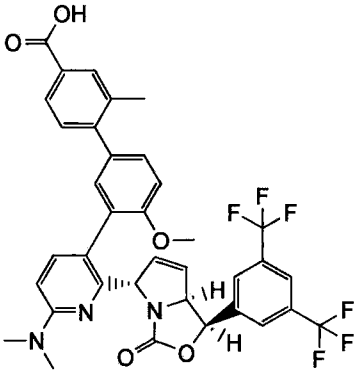
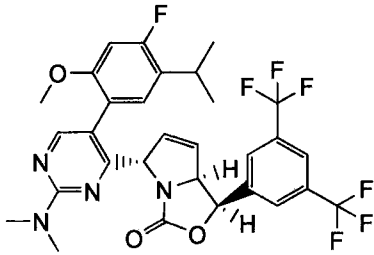
19		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[5'-fluoro-2'-methoxy-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	165.7	Calc'd 608.1, found 608.4
20		2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-carbonitrile	177.1	[M-H] ⁻ Calc'd 583.4, found 583.4
21		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-(2-methoxypyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	316.3	Calc'd 591.1, found 591.4
22		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-cyclopent-1-en-1-yl-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	56.63	Calc'd 550.1, found 550.4
23		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[5'-chloro-2'-fluoro-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	187.5	Calc'd 612.1, found 612.5

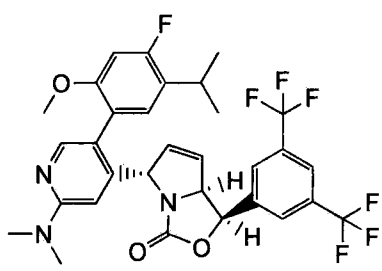
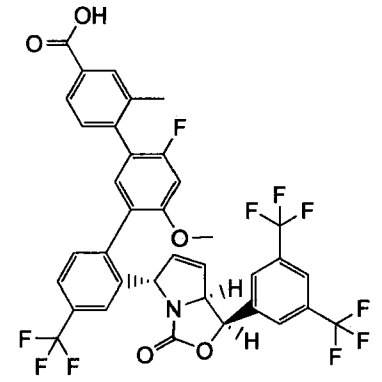
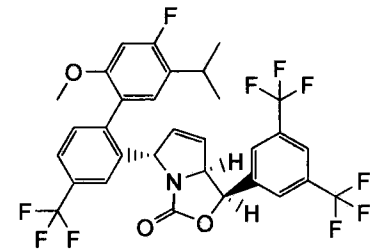
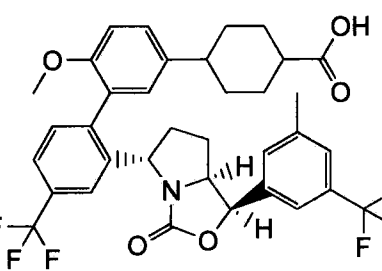
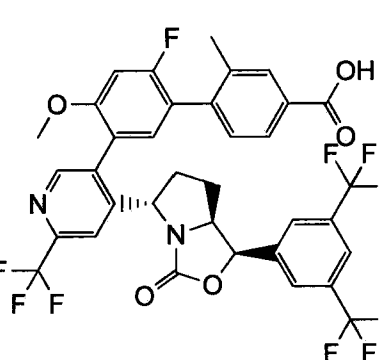
24		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2-(4-methylthiophen-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	122.2	[M-H] ⁻ Calc'd 578.1, found 578.4
25		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2',5'-difluoro-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	104.1	Calc'd 596.1, found 596.3
26		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[5'-chloro-2'-methyl-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	1223	Calc'd 608.1, found 608.4
27		(1R,5S,7aS)-5-[4'-fluoro-2'-methoxy-5'-(1-methylethyl)-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-1-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	133.5	Calc'd 596.2, found 596.3
28		(1R,5S,7aS)-5-[4'-fluoro-2'-methoxy-5'-(1-methylethyl)-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	261.5	Calc'd 600.2, found 600.3

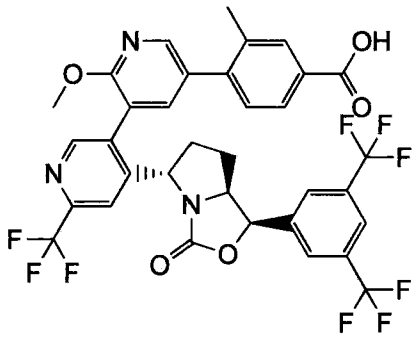
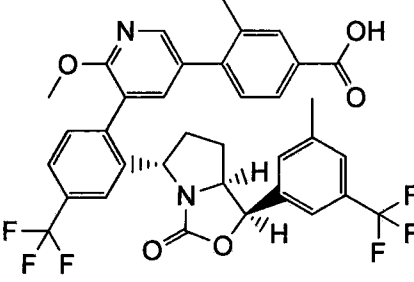
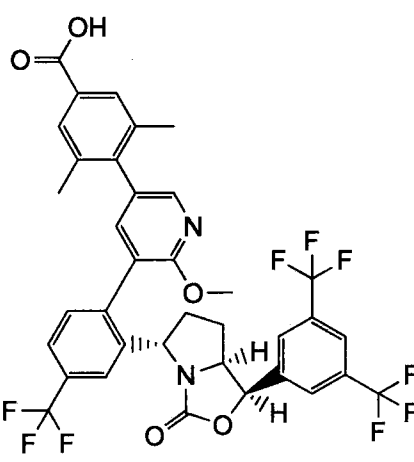
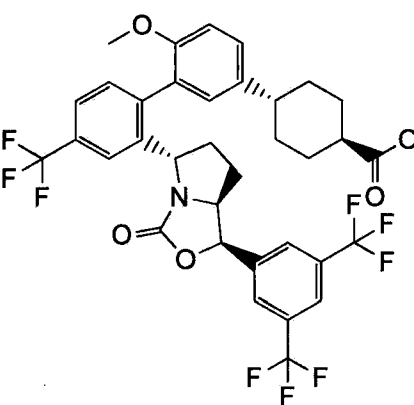
29		6'-fluoro-4'-methoxy-2-methyl-2''-{(1R,5S,7aS)-1-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-4''-(trifluoromethyl)-1,1':3',1''-terphenyl-4-carboxylic acid	44.65	Calc'd 688.2, found 688.3
30		(1R,5S,7aS)-5-[4'-fluoro-2'-methoxy-5'-(1-methylethyl)-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	189.9	Calc'd 582.2, found 582.2
31		(1R,5S,7aS)-1-(3,5-dichlorophenyl)-5-[4'-fluoro-2'-methoxy-5'-(1-methylethyl)-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	213.2	Calc'd 582.1, found 582.1
32		(1R,5S,7aS)-1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-[4'-fluoro-2'-methoxy-5'-(1-methylethyl)-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	147.7	Calc'd 616.1, found 616.1
33		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2-(dimethylamino)-5-[4-fluoro-2-methoxy-5-(1-methylethyl)phenyl]pyridin-4-yl}tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	108.2	Calc'd 626.2, found 626.3

34		2''-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-4''-fluoro-4'-methoxy-2-methyl-1,1':3',1''-terphenyl-4-carboxylic acid	228.9	Calc'd 674.2, found 674.4
35		3'-[4-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]-4'-methoxy-2-methylbiphenyl-4-carboxylic acid	431.9	Calc'd 701.2, found 701.2
36		3'-[4-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]-4'-methoxy-2-methylbiphenyl-4-carboxylic acid	275.6	Calc'd 700.2, found 700.2
37		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[4,4'-difluoro-2'-methoxy-5'-(1-methylethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	474.5	Calc'd 600.2, found 600.3
38		5-(2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-4'-fluoro-6-methoxybiphenyl-3-yl)-4-methylpyridine-2-carboxylic acid	1742	Calc'd 675.2, found 675.4

39		3'-[2-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]-4'-methoxy-2-methylbiphenyl-4-carboxylic acid	714	Calc'd 700.2, found 700.4
40		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{6-(dimethylamino)-3-[4-fluoro-2-methoxy-5-(propan-2-yl)phenyl]pyridin-2-yl}tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	889.9	Calc'd 626.2, found 626.0
41		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2-(dimethylamino)-5-[4-fluoro-2-methoxy-5-(1-methylethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	1138	Calc'd 627.2, found 672.2
42		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2-(dimethylamino)-5-[4-fluoro-2-methoxy-5-(1-methylethyl)phenyl]pyridin-4-yl}tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	69.73	Calc'd 626.2, found 626.5
43		(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[4'-fluoro-2'-methoxy-5'-(1-methylethyl)-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]hexahydro[1,3]oxazolo[3,4-a]pyridin-3-one	1208	Calc'd 664.2, found 664.3

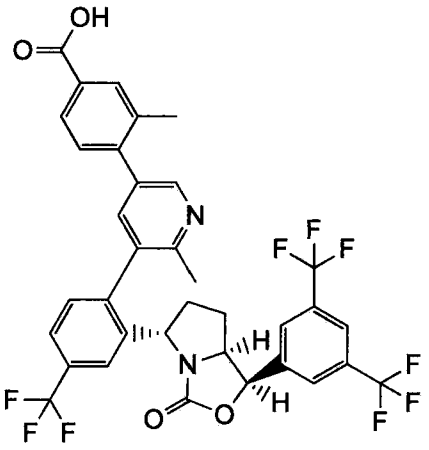
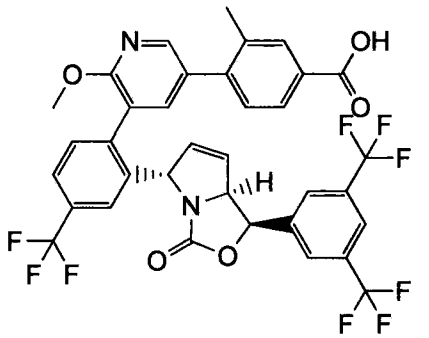
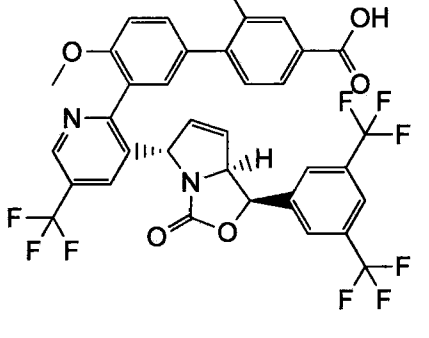
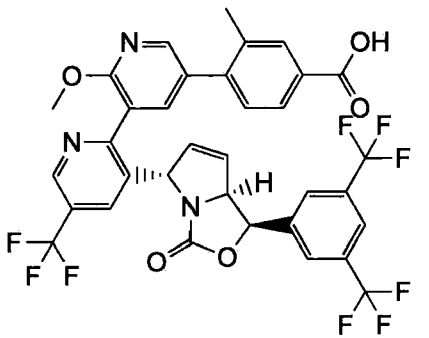
44		2''-{(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxohexahydro[1,3]oxazolo[3,4-a]pyridin-5-yl}-6'-fluoro-4'-methoxy-2-methyl-4''-(trifluoromethyl)-1,1':3',1''-terphenyl-4-carboxylic acid	717.5	Calc'd 756.2, found 756.3
45		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2-[2-methoxy-5-(1-methylethyl)pyridin-3-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl}tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	44.66	Calc'd 633.2, found 633.4
46		3-[2'-{(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxohexahydro[1,3]oxazolo[3,4-a]pyridin-5-yl}-4-fluoro-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]propanoic acid	1629	Calc'd 694.2, found 694.2
47		3'-[2-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxo-5,7a-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl]-6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]-4'-methoxy-2-methylbiphenyl-4-carboxylic acid	490.8	Calc'd 698.2, found 698.3
48		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2-(dimethylamino)-5-[4-fluoro-2-methoxy-5-(1-methylethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}-5,7a-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	694.7	Calc'd 625.2, found 625.1

49		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2-(dimethylamino)-5-[4-fluoro-2-methoxy-5-(1-methylethyl)phenyl]pyridin-4-yl}-5,7a-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	438.3	Calc'd 624.2, found 624.5
50		2''-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxo-5,7a-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-6'-fluoro-4'-methoxy-2-methyl-4''-(trifluoromethyl)-1,1':3',1''-terphenyl-4-carboxylic acid	47.94	Calc'd 740.1, found 740.5
51		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[4'-fluoro-2'-methoxy-5'-(1-methylethyl)-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-5,7a-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	122	Calc'd 648.2, found 648.4
52		4-[6-methoxy-2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]cyclohexanecarboxylic acid	260	Calc'd 662.0, found 662.1
53		5'-[4-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2'-fluoro-4'-methoxy-2-methylbiphenyl-4-carboxylic acid	191	Calc'd 743.0, Found 743.5

54		4-[4'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-2-methoxy-6'-(trifluoromethyl)-3,3'-bipyridin-5-yl]-3-methylbenzoic acid	141	Calc'd 726.0, Found 726.4
55		4-{6-methoxy-5-[2-{{(1R,5S,7aS)-1-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-3-yl}-3-methylbenzoic acid	85	Calc'd 671.0, Found 671.2
56		4-{5-[2-{{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-3,5-dimethylbenzoic acid	47	Calc'd 739.0, Found 739.4
57		trans-4-[2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]cyclohexanecarboxylic acid	242	Calc'd 716.0, Found 716.5

58		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{5'-[(1s,3R,4S)-3,4-dihydroxycyclopentyl]-2'-methoxy-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl}tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	418	Calc'd 690.0, Found 690.5
59		2''-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-6'-fluoro-4'-methoxy-2,5''-dimethyl-4''-(trifluoromethyl)-1,1':3',1''-terphenyl-4-carboxylic acid	120	Calc'd 756.0, Found 756.1
60		4-{5-[2-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-5-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-3-methylbenzoic acid	106	Calc'd 739.0, Found 739.1
61		2''-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-4'-methoxy-2,6''-dimethyl-4''-(trifluoromethyl)-1,1':3',1''-terphenyl-4-carboxylic acid	87	Calc'd 738.0, Found 738.2

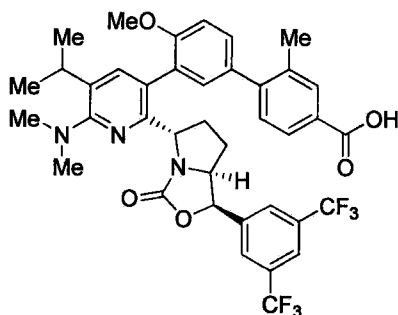
62		6'-fluoro-2''-((1R,5S,7aS)-1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl)-4'-methoxy-2-methyl-4''-(trifluoromethyl)-1,1':3',1''-terphenyl-4-carboxylic acid	172	Calc'd 692.0, Found 692.0
63		4-5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-3-methylbenzoic acid	136	Calc'd 675.0, Found 675.0
64		4-5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-3,5-dimethylbenzoic acid	77	Calc'd 689.0, Found 689.2
65		4-5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl)-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-3-methylbenzoic acid	124	Calc'd 739.0, Found 739.1

66		4-{5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl]-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methylpyridin-3-yl}-3-methylbenzoic acid	1292	Calc'd 709.0, Found 709.1
67		4-(5-(2-((1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-oxo-1,3,5,7a-tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-6-methoxypyridin-3-yl)-3-methylbenzoic acid	199	Calc'd 723.2, Found 723.1
68		3'-(3-((1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-oxo-1,3,5,7a-tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4'-methoxy-2-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid	424	Calc'd 723.2, Found 723.1
69		4-(3-((1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-oxo-1,3,5,7a-tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5-yl)-2'-methoxy-5-(trifluoromethyl)-[2,3'-bipyridin]-5'-yl)-3-methylbenzoic acid	456	Calc'd 724.1, Found 724.1

70		4-[3-{{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-2'-methoxy-5-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridin-5'-yl]-3,5-dimethylbenzoic acid	751	Calc'd 740.0, Found 740.3
71		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[2'-methoxy-5'-(2-methyl-6-oxopiperidin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	198	Calc'd 701.0, Found 701.1
72		3'-[3-{{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-4'-methoxy-2-methylbiphenyl-4-carboxylic acid	427	Calc'd 725.0, Found 725.2
73		4-[3-{{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-2'-methoxy-5-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridin-5'-yl]-3-methylbenzoic acid	287	Calc'd 726.0, Found 726.2
74		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{5'-[(5S)-6,6-dimethyl-2-oxo-1,3-oxazinan-5-yl]-2'-methoxy-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl}tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	246	Calc'd 717.0, Found 717.0

75		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2'-methoxy-5'-[(4S,5R)-4-methyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl}tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	89	Calc'd 689.0, Found 689.2
76		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2'-methoxy-5'-[(2S,3S)-2-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl]-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl}tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	466	Calc'd 687.0, Found 686.9
77		4-[2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl}-2-methoxy-6'-(trifluoromethyl)-3,3'-bipyridin-5-yl]-3,5-dimethylbenzoic acid	561	Calc'd 740.0, Found 740.2
78		4-{6-methoxy-5-[2-((1R,5S,7aS)-3-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-yl]-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-3-yl}-3-methylbenzoic acid	864	Calc'd 657.0, Found 657.1

Example 79



3'-[2-((1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-yl)-6-(dimethylamino)-5-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-4'-methoxy-2-methylbiphenyl-4-carboxylic acid
(Scheme 2)

Step 1: To a slurry of (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[3-bromo-6-(dimethylamino)pyridin-2-yl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (200 mg, 0.372 mmol) in MeOH (7.25 mL) under nitrogen at room temperature was added silver sulfate (116 mg, 0.372 mmol), followed by iodine (94 mg, 0.372 mmol). The resulting mixture was stirred for 1 hour. The reaction was partitioned with ethyl acetate and aqueous sodium hydroxide (1.0 M). The organic was then washed with aqueous saturated sodium thiosulfate and the combined aqueous layers were extracted with ethyl acetate. The combined organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography to yield (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[3-bromo-6-(dimethylamino)-5-iodopyridin-2-yl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (180 mg, 0.271 mmol). MS ESI calc'd. for C₂₁H₁₈BrF₆N₃O₂ [M + H]⁺ 666.0, found 666.1.

Step 2: To (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[3-bromo-6-(dimethylamino)-5-iodopyridin-2-yl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (50 mg, 0.075 mmol) in DMF (1 mL) was added isopropenylboronic acid pinacol ester (13.9 mg, 0.083 mmol), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (1.84 mg, 2.26 μmol) and potassium carbonate (0.5 M in water, 0.30 mL, 0.151 mmol). The system was stirred at 50 °C overnight before cooling and partitioning with water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated before purifying by column chromatography to yield (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[3-bromo-6-(dimethylamino)-5-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (19 mg, 0.033 mmol). MS ESI calc'd. for C₂₄H₂₃BrF₆N₃O₂ [M + H]⁺ 580.1, found 580.2.

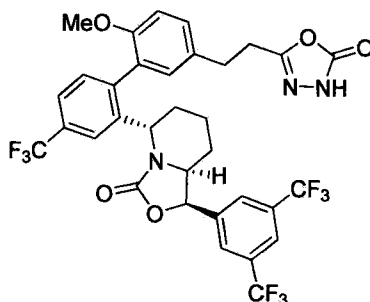
Step 3: To (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[3-bromo-6-(dimethylamino)-5-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one

(19 mg, 0.033 mmol) in THF (0.5 mL) was added methyl 4'-methoxy-2-methyl-3'-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-carboxylate (18.8 mg, 0.049 mmol), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) (2.14 mg, 3.29 μ mol) and potassium carbonate (2.0 M in water, 0.049 mL, 0.100 mmol). The system was stirred at room temperature overnight. The reaction was directly purified by column chromatography to yield (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[3-bromo-6-(dimethylamino)-5-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (24 mg, 0.033 mmol). MS ESI calc'd. for $C_{40}H_{38}F_6N_3O_5$ [M + H]⁺ 754.3, found 754.4.

Step 4: To (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-[3-bromo-6-(dimethylamino)-5-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl]tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-one (24 mg, 0.033 mmol) in ethanol (5 mL) was added palladium on carbon (0.54 mg, 5.04 μ mol). The system was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 2 days. The reaction was filtered and the filtrate was concentrated. Crude methyl 3'-[2-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-yl}-6-(dimethylamino)-5-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-4'-methoxy-2-methylbiphenyl-4-carboxylate (24 mg, 0.033 mmol) was carried forward without further purification. MS ESI calc'd. for $C_{40}H_{40}F_6N_3O_5$ [M + H]⁺ 756.3, found 756.4.

Step 5: To methyl 3'-[2-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-yl}-6-(dimethylamino)-5-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-4'-methoxy-2-methylbiphenyl-4-carboxylate (24 mg, 0.033 mmol) in THF (1 mL) was added lithium hydroxide (9.51 mg, 0.397 mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature. Reaction was incomplete. More lithium hydroxide (4.76 mg, 1.99 mmol) was added, and the reaction was heated to 50 °C for 5 hours. The reaction was purified by HPLC to yield 3'-[2-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxotetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-yl}-6-(dimethylamino)-5-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-4'-methoxy-2-methylbiphenyl-4-carboxylic acid (10 mg, 0.012 mmol). ¹H NMR indicated that this compound exists as a pair of rotamers at 1.6:1 ratio. ¹H NMR (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, minor rotamer), 7.30 (d, 1H, merged with solvent peak, major rotamer), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H, minor rotamer), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H, major rotamer), 5.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H, minor rotamer), 5.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H, major rotamer), 5.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H, minor rotamer), 5.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H, major rotamer), 4.76 (m, 1H), 3.93 (s, 3H, minor rotamer), 3.83 (s, 3H, major rotamer), 3.40 (m, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.47 (s, 3H, major rotamer), 2.40 (s, 3H, minor rotamer), 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 calc'd. for $C_{39}H_{38}F_6N_3O_5$ [M + H]⁺ 742.3, found 742.5. RTA (95% HS): 182 nM

Example 80



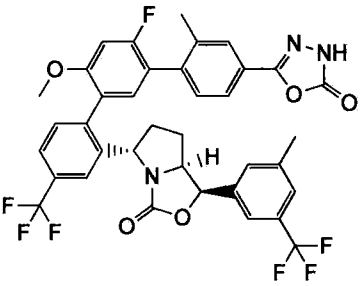
(1*R*,5*S*,8*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2'-methoxy-5'-[2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl]-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl}hexahydro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]pyridin-3-one (Scheme 3)

Step 1: To methyl 3-[2'-{(1*R*,5*S*,8*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxohexahydro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]pyridin-5-yl}-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]propanoate (30 mg, 0.044 mmol) was added ethanol (2 mL) followed by hydrazine hydrate (21.8 mg, 0.435 mmol). The mixture was heated for 150 °C by microwave irradiation for an hour. The crude reaction was concentrated and 3-[2'-{(1*R*,5*S*,8*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxohexahydro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]pyridin-5-yl}-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]propanehydrazide (27 mg, 0.039 mmol) was carried forward without further purification. MS ESI calc'd. for C₃₂H₂₉F₉N₃O₄ [M + H]⁺ 690.2, found 690.2.

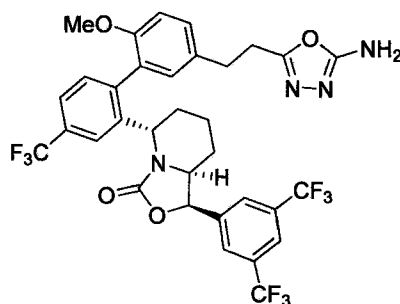
Step 2: To 3-[2'-{(1*R*,5*S*,8*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxohexahydro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]pyridin-5-yl}-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]propanehydrazide (10 mg, 0.015 mmol) in DCM (2 mL) was added DIPEA (5.6 mg, 0.044 mmol) and phosgene (4.30 mg, 0.44 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes before the reaction was directly purified by column chromatography to yield (1*R*,5*S*,8*aS*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-{2'-methoxy-5'-[2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl]-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl}hexahydro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]pyridin-3-one (5 mg, 6.99 μmol). ¹H NMR indicated that this compound exists as a pair of rotamers at 3:1 ratio: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.79 (s, 1H, minor rotamer), 7.65 (s, 2H, major rotamer) 7.62 (m, 1H) 7.4 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, major rotamer), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, minor rotamer), 7.09 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 5.58 (m, 1H, minor rotamer) 5.42 (m, 1H, major rotamer), 4.19 (m, 1H), 3.85 (s, 3H, minor rotamer), 3.80 (s, 3H, major rotamer), 3.0-2.85 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 4H). MS ESI calc'd. for C₃₃H₂₇F₉N₃O₅ [M + H]⁺ 716.2, found 716.3. RTA (95% HS): 942 nM

The following compound in Table 5 was prepared according to General Scheme 3 using the procedure outlined in Example 80 from compounds prepared according to General Scheme 1.

Table 5

Ex	Structure	IUPAC Name	IC ₅₀ (nM)	Exact Mass [M+H] ⁺
81		(1R,5S,7aS)-5-[4'-fluoro-6'-methoxy-2''-methyl-4''-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1,1':3',1''-terphenyl-2-yl]-1-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	167.6	Calc'd 728.2, found 728.3

Example 82



- 5 (1R,5S,8aS)-5-{5'-[2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl]-2'-methoxy-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl}-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]hexahydro[1,3]oxazolo[3,4-a]pyridin-3-one (Scheme 3)

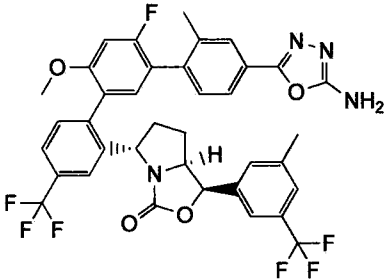
To 3-[2'-{(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxohexahydro[1,3]oxazolo[3,4-a]pyridin-5-yl}-6-methoxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]propanehydrazide (10 mg, 0.015 mmol) in dioxane (1 mL) was added sodium bicarbonate (2.4 mg, 0.029 mmol) followed by water (0.2 mL). The system was sealed and cyanogen bromide (5.8 μ L, 0.029 mmol) was added at room temperature. The reaction was complete in 5 minutes and the solvent was removed before the crude material was purified by HPLC to yield

15 (1R,5S,8aS)-5-{5'-[2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl]-2'-methoxy-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl}-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]hexahydro[1,3]oxazolo[3,4-a]pyridin-3-one (7 mg, 9.80 μ mol). ¹H NMR indicated that this compound exists as a pair of rotamers at 1:1 ratio. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (br s, 1H), 8.3 (br s, 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 (br s, 4H), 2.2 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.80 (m, 4H). MS ESI calc'd. for $C_{33}H_{28}F_9N_4O_4$ $[M + H]^+$ 715.2, found 715.3. RTA (95% HS): 1319 nM

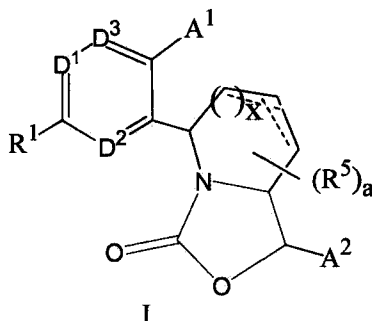
- 5 The following compound in Table 6 was prepared according to general Scheme 3 using the procedure outlined in Example 80 from compounds prepared according to general Scheme 1.

Table 6

Ex	Structure	IUPAC Name	IC ₅₀ (nM)	Exact Mass [M+H] ⁺
83		(1R,5S,7aS)-5-[4''-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4'-fluoro-6'-methoxy-2''-methyl-4-(trifluoromethyl)-1,1':3',1''-terphenyl-2-yl]-1-[3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one	95.01	Calc'd 727.2, found 727.3

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein R^1 is H, -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, -OC₂-C₅ alkynyl, -OH, halogen, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, HET(3), or C₃-6 cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are each optionally substituted with 1-7 halogens, and wherein HET(3) and C₃-6 cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds are optionally substituted with 1-3 substituent groups which are each independently halogen, -C₁-C₃ alkyl, -OC₁-C₃ alkyl, -C₂-C₃ alkenyl, -OC₂-C₃ alkenyl, -C₂-C₃ alkynyl, or -OC₂-C₃ alkynyl, wherein -C₁-C₃ alkyl, -OC₁-C₃ alkyl, -C₂-C₃ alkenyl, -OC₂-C₃ alkenyl, -C₂-C₃ alkynyl, and -OC₂-C₃ alkynyl are each optionally substituted with 1-7 halogens;

R^6 and R^7 are each independently H or -C₁-C₅ alkyl;

R^8 is H or -C₁-5alkyl optionally substituted with 1-7 halogens;

HET(3) is a 3-6 membered heterocyclic ring having 1-3 heteroatom groups which are each independently N, NH, O, S, S(O), or S(O)₂ and optionally having 1-3 double bonds;

x is 0 or 1;

The dashed lines in Formula I represent one optional double bond between 2 adjacent carbon atoms;

D¹ is N or CR²;

D² is N or CR³;

D³ is N or CR⁴;

R^2 , R^3 , and R^4 are each independently H, -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, -OC₂-C₅ alkynyl, -OH, halogen, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or -SO₂NR⁶R⁷, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are optionally substituted with 1-7 halogens;

Each R⁵ is independently -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, -OC₂-C₅ alkynyl, -OH, halogen, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or -SO₂NR⁶R⁷, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are optionally substituted with 1-7 halogens;

A¹ is phenyl, HET(1), or C₃-C₈ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, wherein A¹ is optionally substituted with one substituent group Z and is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, -OC₂-C₅ alkynyl, halogen, -OH, or -CN, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are optionally substituted with 1-7 halogens;

Each HET(1) is a 5- or 6-membered heterocyclic ring having 1-4 heteroatom groups which are each independently -N-, -NH-, -S-, -O-, -S(O)-, or -S(O)₂-, optionally having one group -C(=O)-, and optionally having 1-3 double bonds;

Z is A³, -C₁-C₃alkylene-CO₂R⁸, -C₁-C₃alkylene-C(O)NR⁶R⁷, -C₁-C₃alkylene-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, or -C₁-C₃alkylene-HET(2), wherein -C₁-C₃alkylene in all uses is optionally substituted with 1-7 halogens, and HET(2) is optionally substituted with 1-3 substituents which are independently -C₁-3alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, -OC₁-3alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, halogen or NR⁶R⁷;

A³ is phenyl, C₃-C₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, or HET(1), wherein A³ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, -OC₂-C₅ alkynyl, halogen, -OH, or -CN, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅ alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are optionally substituted with 1-7 halogens; and A³ is optionally substituted with one group which is HET(2), -C₁-4 alkylene-CO₂R⁸, -C₁-4alkylene-C(O)NR⁶R⁷, -C₁-C₄alkylene-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or -SO₂NR⁶R⁷, wherein -C₁-C₄alkylene in all uses is optionally substituted with 1-7 halogens; and wherein HET(2) is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently halogen, -C₁-5alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, -OC₁-5alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, or NR⁶R⁷;

HET(2) is a 5-6 membered heterocyclic ring having 1-3 heteroatom groups which are each independently N, NH, O, or S, optionally having one group -C(=O)-, and optionally having 1-3 double bonds;

A² is phenyl or HET(1), wherein A² is optionally substituted with 1-3 substituent groups which are each independently -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅alkynyl, -OC₂-C₅alkynyl, halogen, -CN, -OH, or C₃-6cycloalkyl, wherein -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, -C₂-C₅ alkenyl, -OC₂-C₅ alkenyl, -C₂-C₅alkynyl, and -OC₂-C₅ alkynyl are optionally substituted with 1-7 halogens, and C₃-6cycloalkyl is optionally substituted

with 1-3 substituents which are each independently halogen, -C₁-C₃ alkyl, or -OC₁-C₃ alkyl, wherein -C₁-C₃ alkyl and -OC₁-C₃ alkyl are each optionally substituted with 1-7 halogens; and a is 0 or an integer from 1-3.

5 2. The compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:
 wherein R¹ is -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, halogen, -NR⁶R⁷, HET(3), or C₃-6
cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, wherein -C₁-C₅ alkyl and -OC₁-C₅ alkyl are
optionally substituted with 1-7 halogens, and wherein HET(3) and C₃-6 cycloalkyl optionally
having 1-2 double bonds are optionally substituted with 1-3 substituent groups which are each
10 independently halogen, CH₃, CF₃, OCH₃, or OCF₃;

At least one of D¹, D², or D³ is CR², CR³, or CR⁴;

R², R³, and R⁴ are each independently H, -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, or
halogen, wherein -C₁-C₅ alkyl and -OC₁-C₅ alkyl are optionally substituted with 1-7 halogens;

Each R⁵ is independently -C₁-C₅ alkyl, -OC₁-C₅ alkyl, or halogen, wherein -C₁-
15 C₅ alkyl and -OC₁-C₅ alkyl are optionally substituted with 1-7 halogens;

A¹ is phenyl, HET(1), or C₃-C₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds,
wherein A¹ is optionally substituted with one substituent group Z and is optionally substituted
with 1-3 groups which are each independently halogen, -OH, -CN, -C₁-5alkyl optionally
substituted with 1-7 halogens, or -OC₁-5alkyl optionally substituted with 1-7 halogens;

20 A³ is phenyl, C₃-C₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, or HET(1),
wherein A³ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently -C₁-C₅ alkyl
optionally substituted with 1-7 halogens, -OC₁-C₅ alkyl optionally substituted with 1-7 halogens,
-OH, or halogen, and is optionally substituted with one group which is HET(2), -C₁-2 alkylene-
CO₂R⁸, -C₁-2alkylene-C(O)NR⁶R⁷, -C₁-C₂alkylene-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or
25 -SO₂NR⁶R⁷, wherein -C₁-C₂alkylene is optionally substituted with 1-3 halogens; and wherein
HET(2) is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently halogen, -C₁-
5alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, -OC₁-5alkyl optionally substituted with 1-7
halogens, or NR⁶R⁷; and

A² is phenyl or HET(1), wherein A² is optionally substituted with 1-3 substituent
30 groups which are each independently C₁-5alkyl optionally substituted with 1-7 halogens,
-OC₁-5alkyl optionally substituted with 1-7 halogens, halogen, -OH, -CN, or C₃-6cycloalkyl
optionally substituted with 1-3 substituents which are each independently halogen, CF₃, CH₃,
-OCF₃, or -OCH₃.

35 3. The compound of Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

wherein R¹ is CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halogen, or -NR⁶R⁷;

R⁶ and R⁷ are each independently H or -C₁-C₃ alkyl;

R², R³, and R⁴ are each independently H, C₁-3alkyl, CF₃, -OC₁-3alkyl, -OCF₃, or halogen;

Each R⁵ is independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, or halogen;

A¹ is phenyl, HET(1), or C₃-C₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, wherein A¹ is optionally substituted with one substituent group Z and is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently -C₁-3alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, -OC₁-3alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, halogen, -OH, or -CN;

Each HET(1) is a 5- or 6-membered heterocyclic ring having 1-3 heteroatom groups which are each independently -N-, -NH-, -S-, or -O-, optionally having one group -C(=O)-, and optionally having 1-3 double bonds;

Z is A³, -(CH₂)₁₋₃-CO₂R⁸, -(CH₂)₁₋₃-C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₁₋₃-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, or -(CH₂)₁₋₃-HET(2), wherein HET(2) is optionally substituted with 1-3 substituents which are independently -C₁-3alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, -OC₁-3alkyl optionally substituted with 1-5 halogens, halogen or NR⁶R⁷;

R⁸ is H or -C₁-3alkyl optionally substituted with 1-3 halogens;

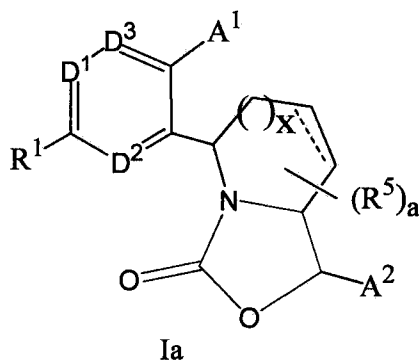
A³ is phenyl, C₃-C₆ cycloalkyl optionally having 1-2 double bonds, or HET(1), wherein A³ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OH, or halogen, and is optionally substituted with one group which is HET(2), -(CH₂)₁₋₂-CO₂R⁸, -(CH₂)₁₋₂-C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₁₋₂-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, or -SO₂NR⁶R⁷, and HET(2) is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halogen, or NR⁶R⁷;

A² is phenyl or HET(1), wherein A² is substituted with 1-3 substituent groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halogen, -CN, -OH, or C₃-

4cycloalkyl optionally substituted with 1-3 substituents which are each independently halogen, CF₃, CH₃, -OCF₃, or -OCH₃; and

a is 0, 1, or 2.

4. The compound of Claim 3 having Formula Ia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein the dashed line in the ring in Formula Ia is an optional double bond.

- 5 5. The compound of Claim 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:
 wherein R^1 is CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, F, Cl, or $-NR^6R^7$;
 D^1 is N or CR^2 , wherein R^2 is H, $-C_{1-3}alkyl$, F, or Cl;
 D^2 is N or CR^3 , wherein R^3 is H, $-C_{1-3}alkyl$, F, or Cl;
 D^3 is N or CR^4 , wherein R^4 is H, $-C_{1-3}alkyl$, F, or Cl;
 10 At least one of D^1 , D^2 , or D^3 is CR^2 , CR^3 , or CR^4 ;
 R^5 is H or CH_3 ;
 A^1 is phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl,
 isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, thienyl, furyl, cyclopropyl,
 cyclobutyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclopentyl, or cyclopentenyl, wherein A^1 is optionally
 15 substituted with 1-3 groups which are each independently F, Cl, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C_{1-3}alkyl$,
 $-CN$, or CF_3 , and optionally one substituent group Z;
 Z is A^3 , $-CH_2CH_2CO_2R^8$, $-CH_2CH_2C(O)NR^6R^7$, $-CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$, or
 $-CH_2CH_2-HET(2)$, wherein HET(2) is optionally substituted with 1-2 substituent groups which
 are each independently CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, halogen, or NR^6R^7 ;
 20 R^8 is H or $-CH_3$;
 HET(2) is a 5-membered heterocyclic ring having 1-3 heteroatom groups which
 are each independently N, NH, O, or S, optionally having one group $-C(=O)$, and optionally
 having 1-3 double bonds;
 A^3 is phenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclopentyl,
 25 cyclopentenyl, or HET(1), wherein HET(1) is pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl,
 pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, thienyl,
 furyl, or a 5-6-membered heterocyclic ring having 1-2 heteroatom groups which are
 independently $-N-$, $-NH-$ or $-O-$, and optionally one $-C(=O)-$ group, wherein A^3 is optionally
 substituted with 1-2 groups which are each independently CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OH$, or
 30 halogen, and is optionally substituted with 1 group which is $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^6R^7$,

-SO₂NR⁶R⁷, or HET(2), wherein HET(2) is optionally substituted with 1-2 substituent groups which are each independently CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halogen, or NR⁶R⁷;

A² is phenyl or HET(1) wherein A² is substituted with 1-3 substituent groups which are each independently CF₃, CH₃, F, Cl, -CN, or cyclopropyl; and

5 a is 0 or 1.

6. The compound of claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

wherein the dashed line in the ring in Formula Ia is an optional double bond when

x is 0;

10 wherein R¹ is CF₃, F, or -N(CH₃)₂;

D¹ is N or CR², wherein R² is H or C₁₋₃alkyl;

D² is N or CR³, wherein R³ is H or CH₃;

D³ is N or CR⁴, wherein R⁴ is H or CH₃;

15 A¹ is phenyl, pyridyl, thienyl, furyl, cyclohexenyl, or cyclopentenyl, wherein A¹ is optionally substituted with 1-3 groups which are each independently F, Cl, -OCH₃, isopropyl, -CN, -CH₃, or CF₃, and optionally one substituent group Z;

Z is A³, -CH₂CH₂CO₂R⁸, -CH₂CH₂-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl), or -CH₂CH₂-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl);

R⁸ is H or -CH₃;

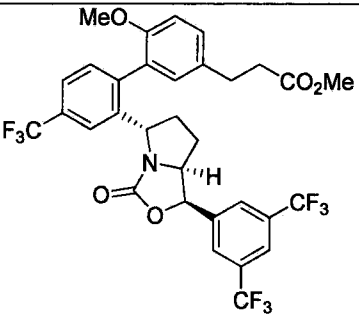
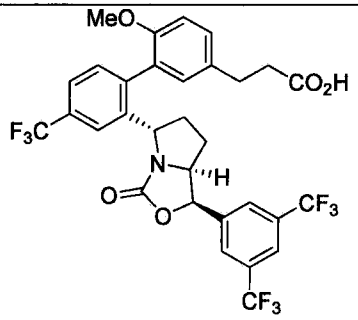
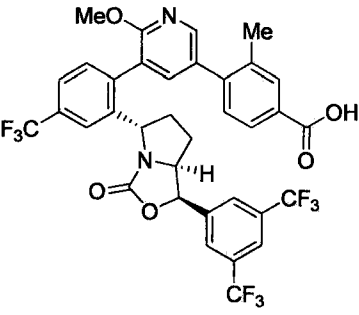
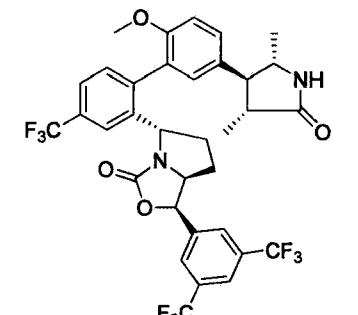
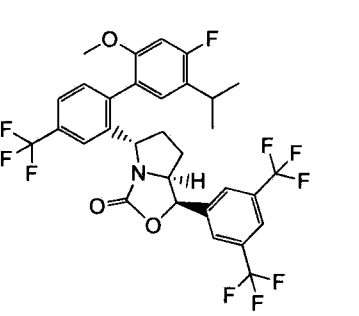
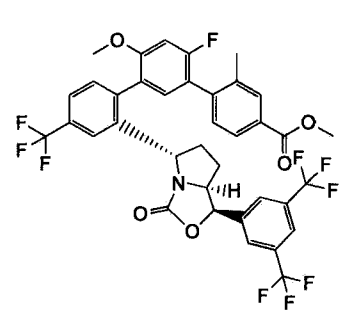
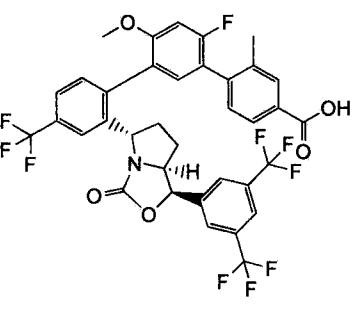
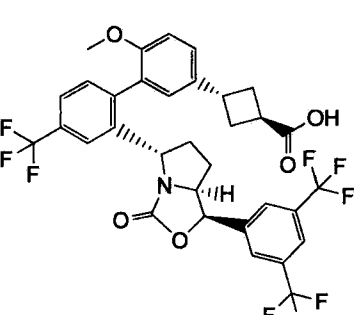
20 A³ is phenyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, or HET(1), wherein HET(1) is pyridinyl, 6-oxopiperidinyl, 2-oxo-1,3-oxazolidinyl, 2-oxo-1,3-oxazinanyl, or 5-oxopyrrolidinyl, wherein A³ is optionally substituted with 1-2 groups -CH₃, -OCH₃, or -OH, and is optionally substituted with 1 group -(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl), -(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl), or -CO₂R in which R is H or -CH₃;

25 A² is phenyl, which is substituted with 1-2 substituent groups which are each independently CF₃, CH₃, F, or Cl; and

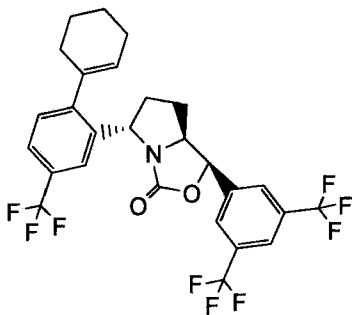
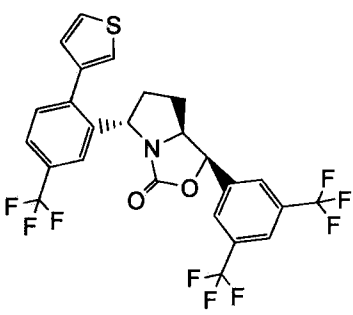
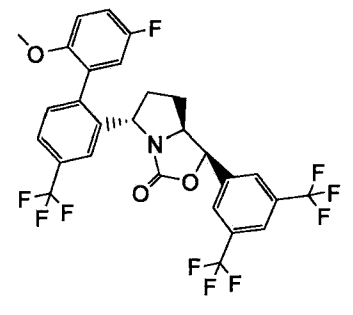
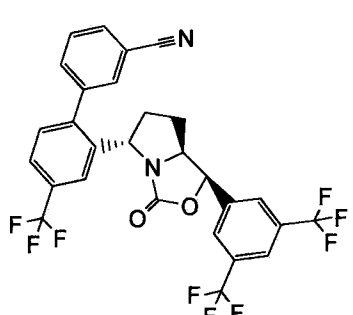
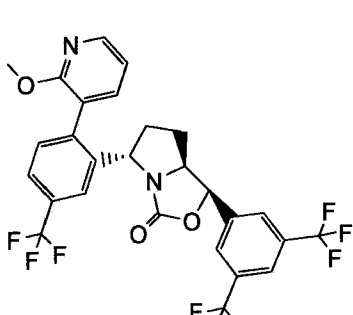
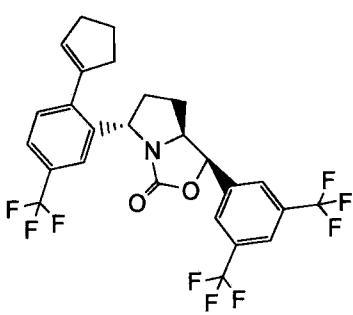
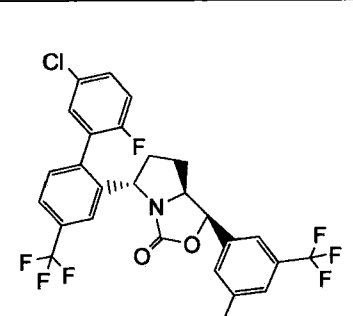
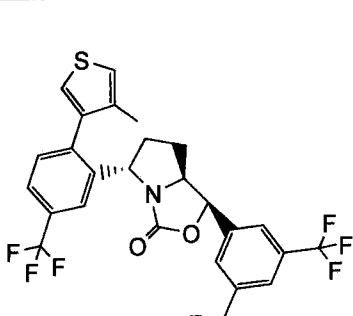
a is 0.

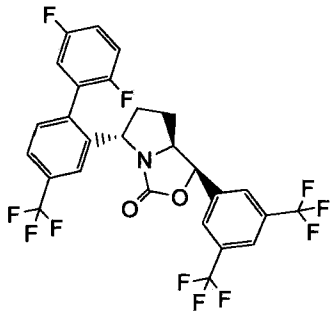
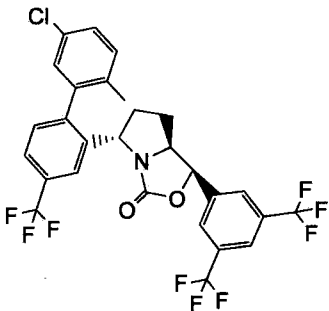
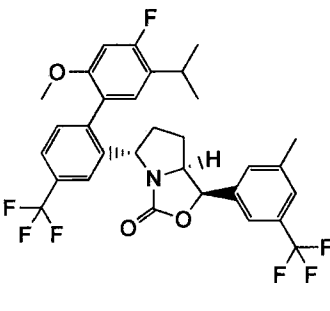
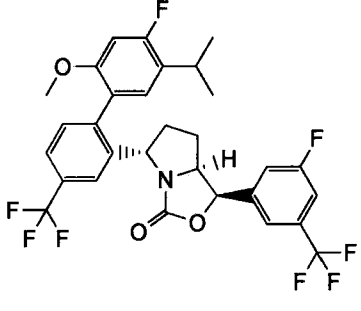
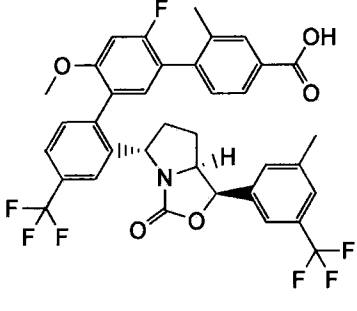
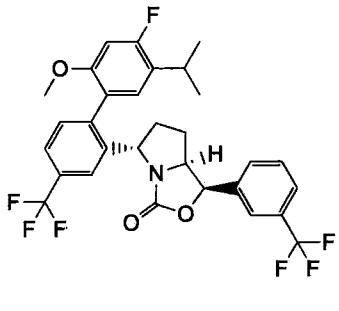
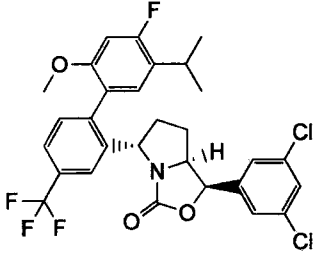
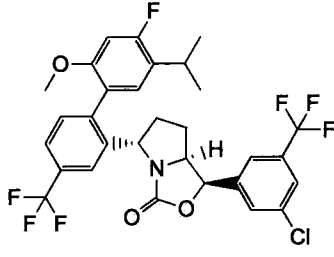
30 7. The compound of Claim 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, having the structure below:

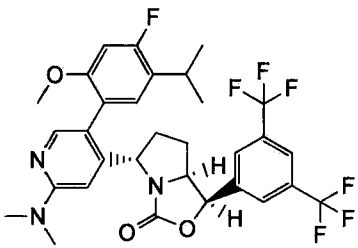
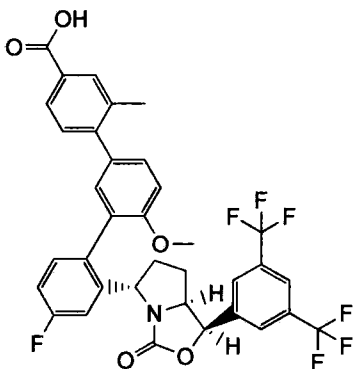
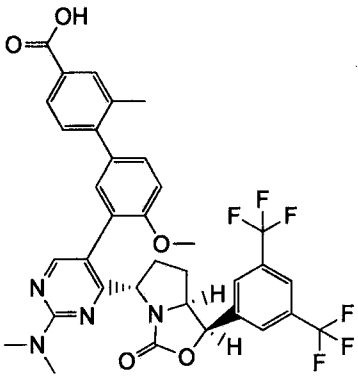
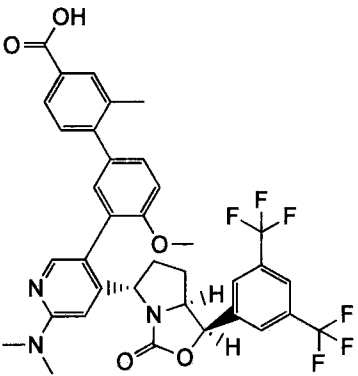
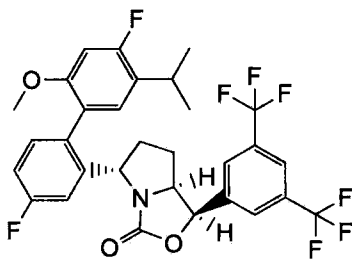
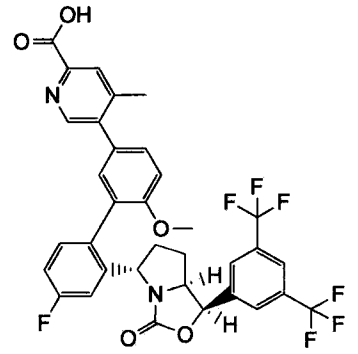
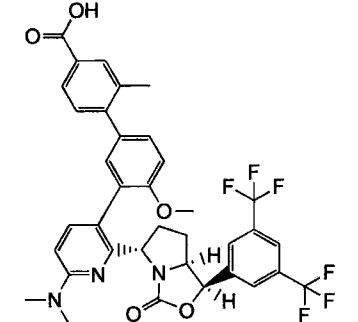
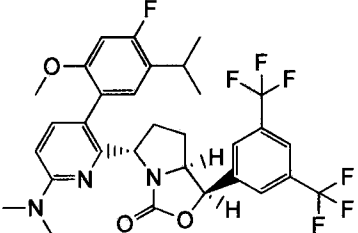
Ex. 1		Ex. 2	
-------	--	-------	--

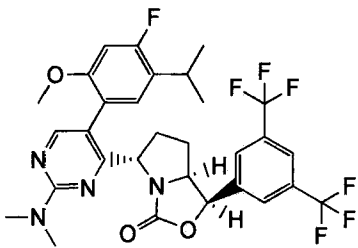
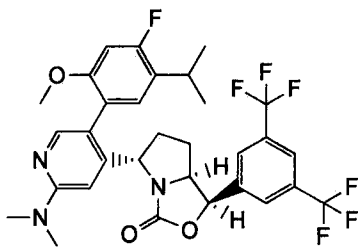
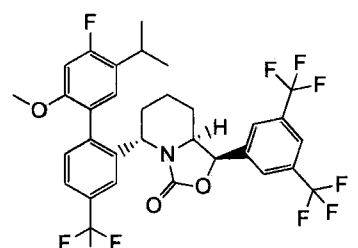
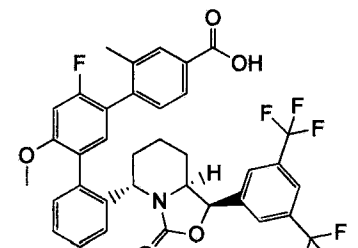
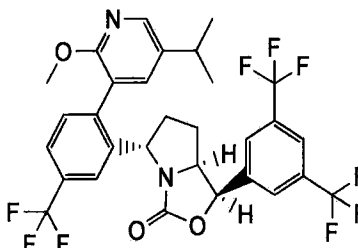
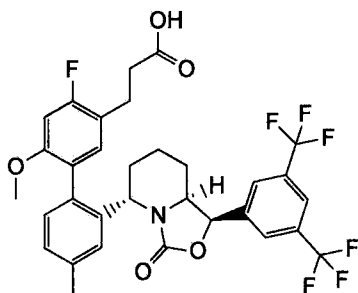
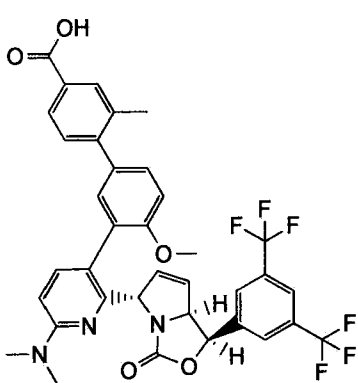
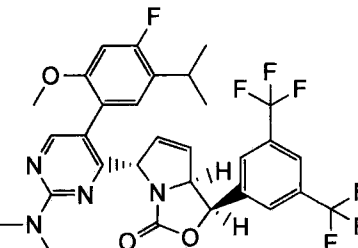
			
Ex. 3		Ex. 4	
Ex. 5		Ex. 6	
Ex. 7		Ex. 8	

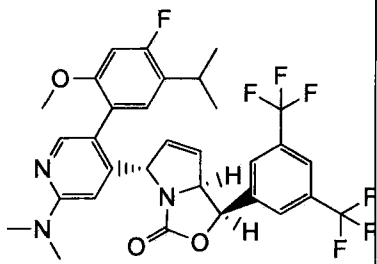
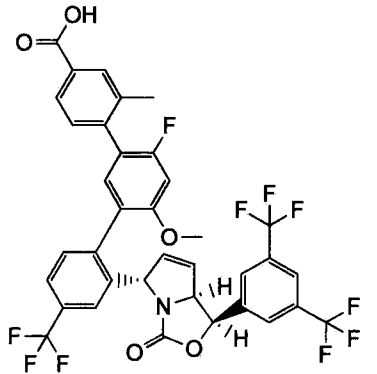
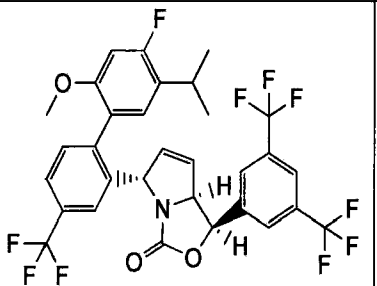
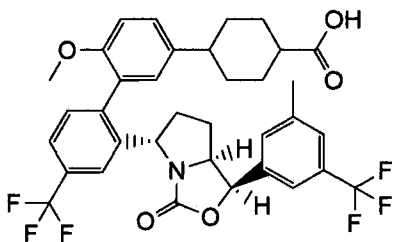
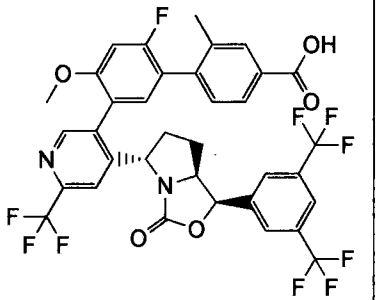
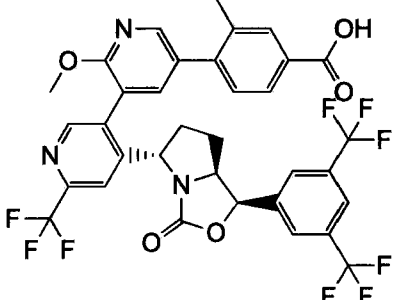
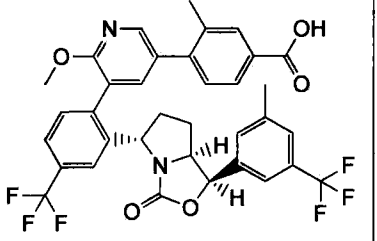
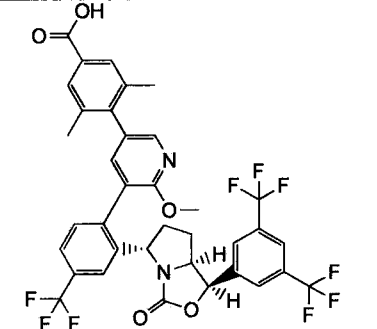
[illegible]

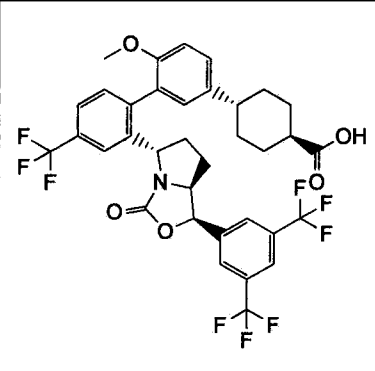
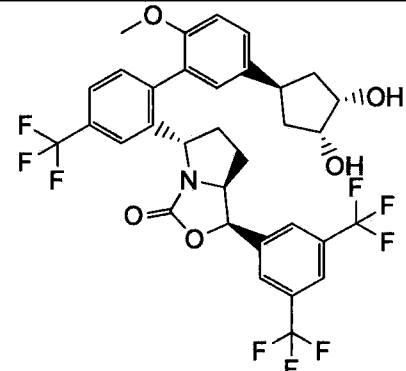
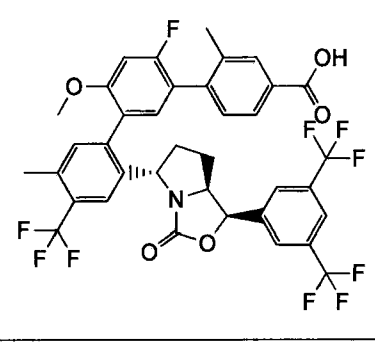
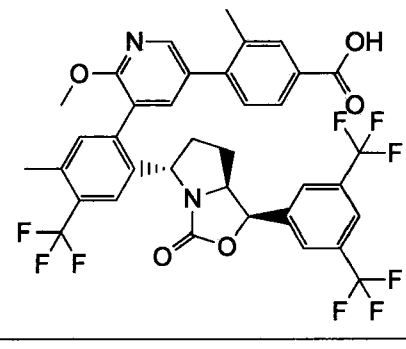
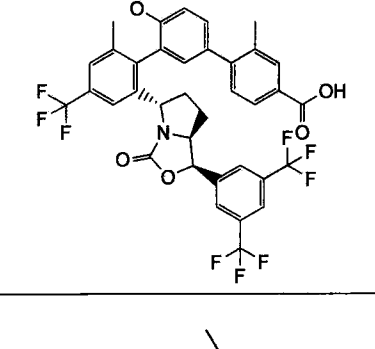
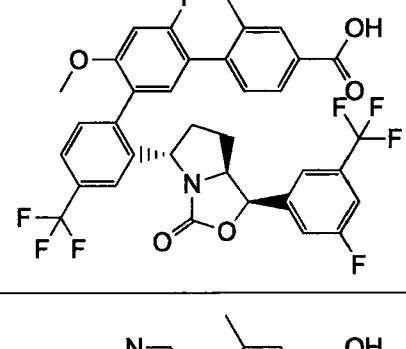
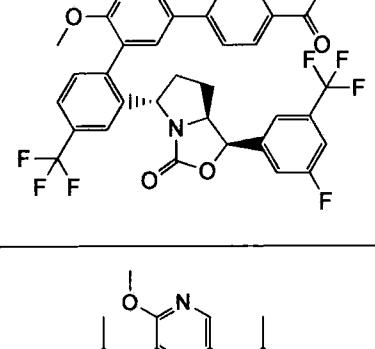
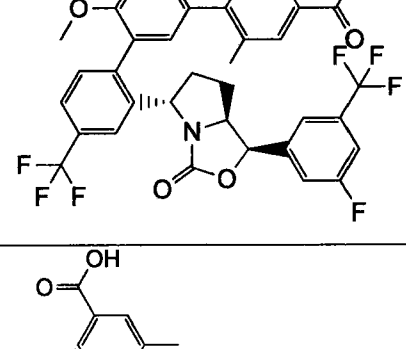
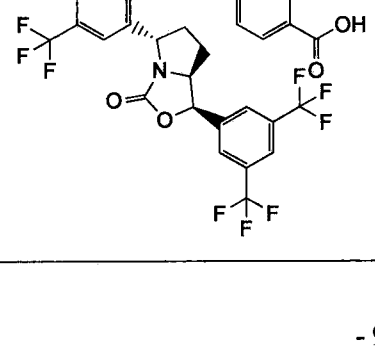
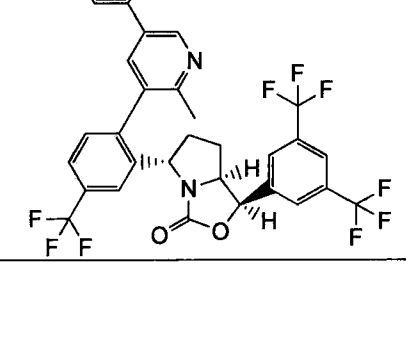
Ex. 17		Ex. 18	
Ex.19		Ex.20	
Ex. 21		Ex. 22	
Ex. 23		Ex. 24	

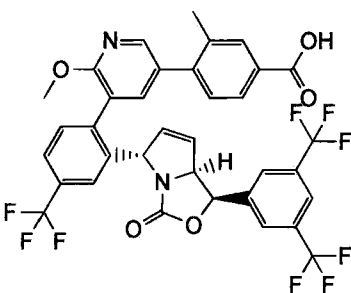
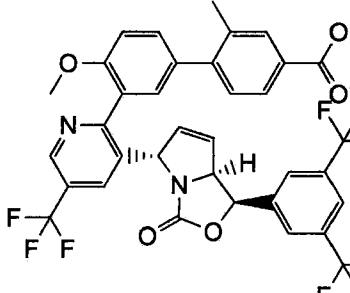
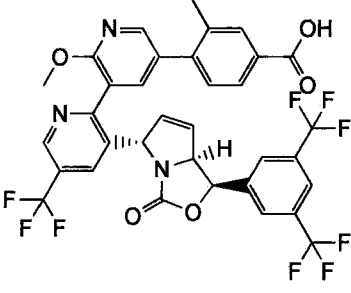
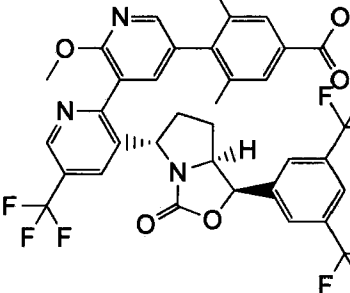
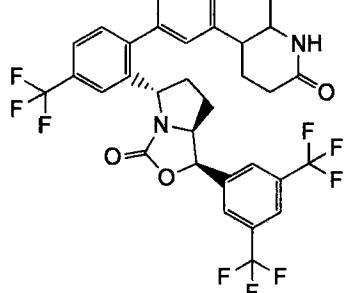
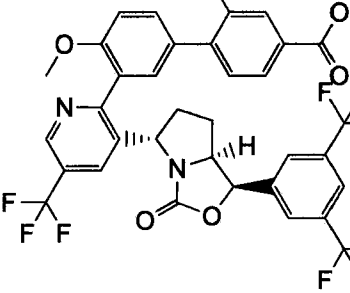
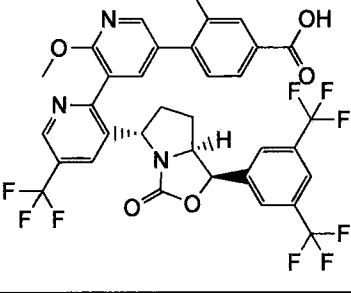
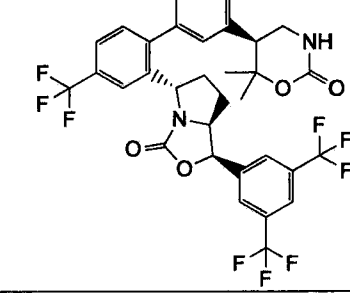
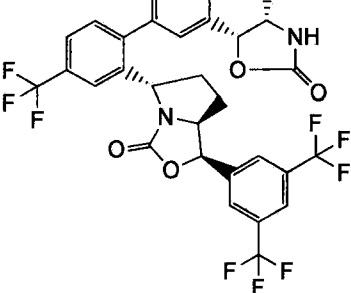
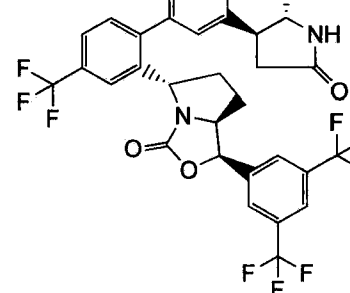
Ex. 25		Ex. 26	
Ex.27		Ex.28	
Ex.29		Ex.30	
Ex.31		Ex.32	

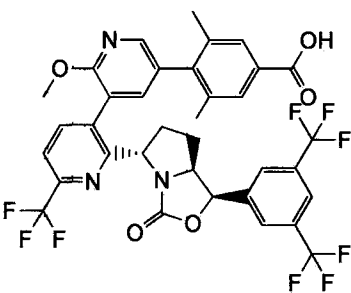
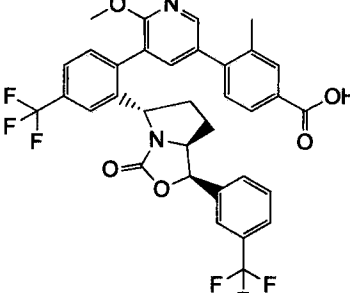
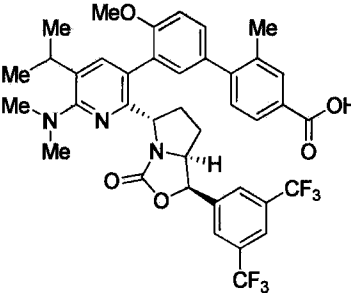
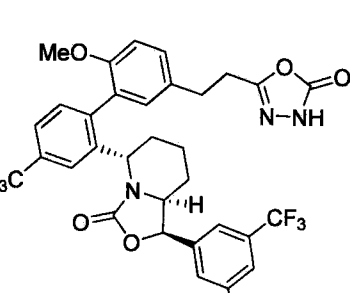
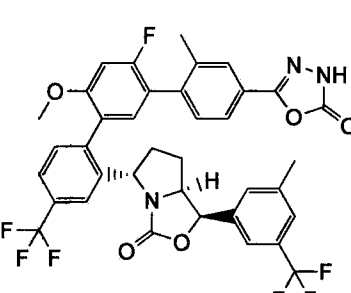
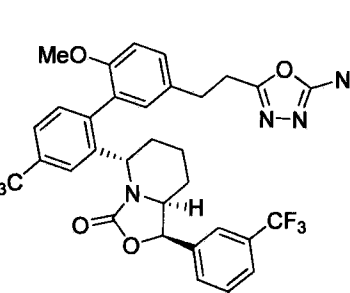
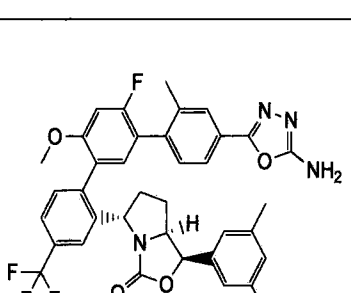
Ex.33		Ex.34	
Ex.35		Ex.36	
Ex.37		Ex.38	
Ex.39		Ex.40	

Ex.41		Ex.42	
Ex.43		Ex.44	
Ex.45		Ex.46	
Ex.47		Ex.48	

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

Ex.57		Ex.58	
Ex.59		Ex.60	
Ex.61		Ex.62	
Ex.63		Ex.64	
Ex.65		Ex.66	

Ex.67		Ex.68	
Ex.69		Ex.70	
Ex.71		Ex.72	
Ex.73		Ex.74	
Ex.75		Ex.76	

Ex.77		Ex.78	
Ex.79		Ex.80	
Ex.81		Ex.82	
Ex.83			

8. A pharmaceutical composition comprising the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A method of treating atherosclerosis in a patient in need of treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 to said patient, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 10. A method of raising HDL-C in a patient in need of treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 to said patient, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 11. A method of lowering LDL-C in a patient in need of treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 to said patient, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 12. A method of treating dyslipidemia in a patient in need of treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 to said patient, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The use of the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of atherosclerosis.

20 14. The compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of atherosclerosis.

25 15. A pharmaceutical composition comprising the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable carrier, and one or more active ingredients selected from the group consisting of:

- (i) HMG-CoA reductase inhibitors;
- (ii) bile acid sequestrants;
- (iii) niacin and related compounds;
- (iv) PPAR α agonists;
- 30 (v) cholesterol absorption inhibitors;
- (vi) acyl CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors;
- (vii) phenolic anti-oxidants;
- (viii) microsomal triglyceride transfer protein (MTP)/ApoB secretion inhibitors;
- (ix) anti-oxidant vitamins;
- 35 (x) thyromimetics;
- (xi) LDL (low density lipoprotein) receptor inducers;

5

- (xii) platelet aggregation inhibitors;
- (xiii) vitamin B12 (also known as cyanocobalamin);
- (xiv) folic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof;
- (xv) FXR and LXR ligands;
- (xvi) agents that enhance ABCA1 gene expression;
- (xvii) ileal bile acid transporters; and
- (xviii) niacin receptor agonists.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/061842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D498/04 A61K31/4188 A61P9/10
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/100298 A1 (MERCK & CO INC [US]; ALI AMJAD [US]; BOHN JOANN [US]; DENG QIAOLIN [US] 27 October 2005 (2005-10-27) page 1, line 6 - line 7 tables 1, 2 claim 1	1-15
A	WO 2010/039474 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; MILLS SANDER G [US]; ALI AMJAD [US]; SMITH C) 8 April 2010 (2010-04-08) page 1, line 5 - line 6 examples 1-48 claim 1	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 December 2012

Date of mailing of the international search report

10/12/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, Kristian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/061842

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005100298 A1	27-10-2005	AU 2005233160 A1	27-10-2005
		CA 2562082 A1	27-10-2005
		CN 1942428 A	04-04-2007
		EP 1737811 A1	03-01-2007
		JP 4922924 B2	25-04-2012
		JP 2007532651 A	15-11-2007
		US 2007225365 A1	27-09-2007
		WO 2005100298 A1	27-10-2005

WO 2010039474 A1	08-04-2010	EP 2348859 A1	03-08-2011
		US 2011218177 A1	08-09-2011
		WO 2010039474 A1	08-04-2010

TÍTULO DE LA INVENCION

INHIBIDOR DE CETP DE OXAZOLIDINONA BICÍCLICO FUSIONADO

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La aterosclerosis y sus consecuencias clínicas, incluyendo enfermedad cardíaca coronaria (CHD), apoplejía y enfermedad vascular periférica, representan una carga verdaderamente enorme para los sistemas de cuidados sanitarios del mundo industrializado. Solamente en los Estados Unidos se ha diagnosticado a aproximadamente 13 millones de pacientes CHD, y más de medio millón de muertes se atribuyen a CHD cada año. Además, se
15 espera que esta cifra aumente durante el próximo cuarto de siglo puesto que continúa creciendo una epidemia de obesidad y diabetes.

 Se ha reconocido durante mucho tiempo que en los mamíferos, las variaciones de perfiles de lipoproteína en circulación se correlacionan con riesgo de aterosclerosis y CHD. El éxito clínico de inhibidores de HMG-CoA reductasa, especialmente las estatinas, en la reducción
20 de acontecimientos coronarios se basa en la reducción de colesterol de lipoproteína de baja densidad en circulación (LDL-C), niveles del cual se correlacionan directamente con un riesgo aumentado de aterosclerosis. Más recientemente, estudios epidemiológicos han demostrado una relación inversa entre 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
25 asocian con un riesgo aumentado de CHD.

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

35 En seres humanos CETP desempeña un papel en transporte de colesterol inverso, el proceso por el que el colesterol se devuelve al hígado desde tejidos periféricos. Resulta intrigante que muchos animales no poseen CETP, incluyendo animales que tienen altos niveles

de HDL y se sabe que son resistentes a enfermedad cardiaca coronaria, tales como roedores (véase Guyard-Dangremont, V., *et. al.*, (1998) *Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility*, *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* **120(3)**, 517-525). Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos que correlacionan los efectos de variación natural en actividad de CETP con respecto a riesgo de enfermedad cardiaca coronaria, incluyendo estudios en un número pequeño de mutaciones nulas humanas conocidas (véase Hirano, K.-I., Yamashita, S. y Matsuzawa, Y. (2000) *Pros and cons of inhibiting cholesteryl ester transfer protein*, *Curr. Opin. Lipidol.* **11(6)**, 589-596). Estos estudios han demostrado claramente una correlación inversa entre concentración de HDL-C en plasma y actividad de CETP (véase Inazu, A., *et. al.* (2000) *Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis*, *Curr. Opin. Lipidol.* **11(4)**, 389-396), lo que conduce a la hipótesis de que la inhibición farmacológica de actividad de transferencia de lípidos de CETP puede ser beneficiosa para seres humanos por el aumento de los niveles de HDL-C y reducción a la vez de LDL-C.

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 prevención de aterosclerosis y acontecimientos de enfermedad aterosclerótica consiguientes. En la actualidad, están disponibles pocas terapias farmacológicas que aumenten favorablemente los niveles en circulación de HDL-C. Ciertas estatinas y algunos fibratos ofrecen aumentos de HDL-C reducidos. La niacina proporciona una terapia eficaz para aumentar HDL-C pero padece problemas de conformidad de los pacientes, debido en parte a efectos secundarios tales como sofocos. Han estado en desarrollo fármacos que inhiben CETP (inhibidores de CETP) con la expectativa de que eleven eficazmente los niveles de colesterol HDL y también reduzcan la incidencia de aterosclerosis en pacientes. Torcetrapib fue el primer fármaco que se ensayó en un ensayo clínico de resultados a largo plazo. El ensayo clínico de torcetrapib se terminó temprano debido a una incidencia más alta de mortalidad en pacientes a los que se administró torcetrapib y atorvastatina de forma conjunta en comparación con pacientes a los que se trató solamente con atorvastatina. La causa de la mortalidad aumentada no se entiende completamente, pero no se cree que esté asociada con los efectos inhibidores de CETP del fármaco. Se ensayó recientemente dalcetrapib en un ensayo clínico de Fase III, que se completó pronto ya que los datos reunidos no mostraron un beneficio clínico. No se detectaron problemas de seguridad para dalcetrapib.

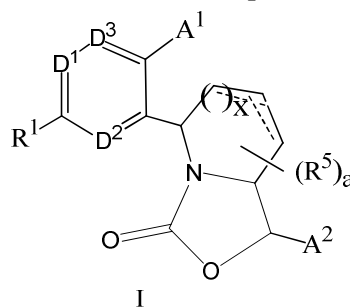
Anacetrapib es actualmente el único inhibidor de CETP que se está ensayando en un ensayo de resultados de Fase III a gran escala. Los datos del ensayo de Fase II/III de DEFINE recientemente completado de anacetrapib son prometedores. Los pacientes que se trataron con anacetrapib junto con terapia de estatina de línea basal mostraron un aumento de HDL-C de 138% y reducción de LDL-C del 40% en comparación con pacientes que se trataron solamente

con una estatina. Véase: *N. Engl. J. Med.* 2010: 363: 2406-15. El estudio de DEFINE no se realizó a una escala lo suficientemente grande como para servir como una prueba crucial de los resultados, pero los datos en el ensayo de DEFINE fueron suficientes para indicar que es poco probable un aumento de mortalidad para pacientes tratados con acetrapib. Están en desarrollo
 5 candidatos farmacológicos adicionales. Evacetrapib actualmente parece ser el siguiente inhibidor de CETP que proseguirá con un ensayo de los resultados de Fase III. Aún se están buscando candidatos farmacológicos adicionales que puedan tener propiedades que sean ventajosas en comparación con los inhibidores de CETP que se han estudiado hasta la fecha o que se están estudiando en la actualidad. Tales propiedades pueden incluir, por ejemplo, potencia más alta,
 10 actividad fuera de diana reducida, mejor farmacodinámica, biodisponibilidad más alta, o un efecto alimentario reducido en comparación con muchos de los compuestos altamente lipófilos que se han estudiado hasta la fecha. “Efecto alimentario” se refiere a la variabilidad en exposición al fármaco activo que se produce dependiendo de si el paciente había comido, si el fármaco se administra o no con el alimento, y el contenido de grasa del alimento.

15

SUMARIO DE LA INVENCION

El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, es un potente inhibidor de CETP, que tienen las utilidades descritas posteriormente:



20

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

cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H o -alquilo C_1-C_5 ;

R^8 es H o -alquilo C_1-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos;

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

5 opcionalmente 1-3 dobles enlaces;

x es 0 ó 1;

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

D¹ es N o CR²;

10 D² es N o CR³;

D³ es N o CR⁴;

cada uno de R^2 , R^3 y R^4 es independientemente H, -alquilo C_1-C_5 , -Oalquilo C_1-C_5 , -alqueno C_2-C_5 , -Oalqueno C_2-C_5 , -alquino C_2-C_5 , -Oalquino C_2-C_5 , -OH, halógeno, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, o -SO₂NR⁶R⁷, donde -alquilo C_1-C_5 , -Oalquilo C_1-C_5 ,
15 -alqueno C_2-C_5 , -Oalqueno C_2-C_5 , -alquino C_2-C_5 , y -Oalquino C_2-C_5 están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

Cada R^5 es independientemente -alquilo C_1-C_5 , -Oalquilo C_1-C_5 , -alqueno C_2-C_5 , -Oalqueno C_2-C_5 , -alquino C_2-C_5 , -Oalquino C_2-C_5 , -OH, halógeno, -CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, o -SO₂NR⁶R⁷, donde -alquilo C_1-C_5 , -Oalquilo C_1-C_5 , -alqueno C_2-C_5 ,
20 -Oalqueno C_2-C_5 , -alquino C_2-C_5 , y -Oalquino C_2-C_5 están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

A¹ es fenilo, HET(1), o cicloalquilo C_3-C_8 que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, donde A¹ está opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente Z y está
opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C_1-C_5 , -
25 Oalquilo C_1-C_5 , -alqueno C_2-C_5 , -Oalqueno C_2-C_5 , -alquino C_2-C_5 , -Oalquino C_2-C_5 , halógeno, -OH, o -CN, donde -alquilo C_1-C_5 , -Oalquilo C_1-C_5 , -alqueno C_2-C_5 , -Oalqueno C_2-C_5 , -alquino C_2-C_5 y -Oalquino C_2-C_5 están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

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

Z es A³, -alqueno C_1-C_3 -CO₂R⁸, -alqueno C_1-C_3 -C(O)NR⁶R⁷, -alqueno C_1-C_3 -SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷ o -alqueno C_1-C_3 -HET(2), donde -alqueno C_1-C_3 en todos los usos está opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, y HET(2)
35 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son independientemente -alquilo C_1-3 opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, -Oalquilo C_1-3 opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno o NR⁶R⁷,

A³ es fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, o HET(1), donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -Oalquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -Oalquinilo C₂-C₅, halógeno, -OH, o -CN, donde -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -Oalquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, y -Oalquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos; y A³ está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -alquileo C₁-4-CO₂R⁸, -alquileo C₁-4-C(O)NR⁶R⁷, -alquileo C₁-C₄-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, o -SO₂NR⁶R⁷, donde -alquileo C₁-C₄ en todos los usos está opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos; y 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, -Oalquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, o NR⁶R⁷;

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 tiene opcionalmente un grupo -C(=O), y que tiene opcionalmente 1-3 dobles enlaces;

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

a es 0 o un número entero de 1-3.

En el compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, y en subgrupos y otras realizaciones de la invención, los grupos alquilo y los sustituyentes basados en grupos alquilo, tales como alcoxi, pueden ser lineales o ramificados a menos que se indique otra cosa.

En general, las referencias a los compuestos de fórmula I o Ia pretenden incluir también subconjuntos de compuestos de fórmula I e Ia como se define en este documento, y también pretenden incluir los ejemplos numerados específicos proporcionados en este documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En otras realizaciones de la invención, los grupos de sustituyentes que se han definido anteriormente pueden tener valores alternativos independientes de otros, como se

describe a continuación. Dichas realizaciones incluyen sales farmacéuticamente aceptables cuando dichas sales son posibles.

- En muchas realizaciones, R^1 es -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅, halógeno, -NR⁶R⁷, HET(3), o cicloalquilo C₃-6 que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, donde -alquilo C₁-C₅ y -
- 5 Oalquilo C₁-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos, y donde HET(3) y cicloalquilo C₃-6 que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente halógeno, CH₃, CF₃, OCH₃ o OCF₃,
- En muchas realizaciones, R^1 es CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o -NR⁶R⁷,
- En muchas realizaciones, R^1 es CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, F, Cl o -NR⁶R⁷,
- 10 En muchas realizaciones, R^1 es CF₃, F o -N(CH₃)₂,
- En muchas realizaciones, cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H o -alquilo C₁-C₃.
- En muchas realizaciones, cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H o -CH₃.
- En muchas realizaciones, cada uno de R², R³ y R⁴ es independientemente H, -alquilo
- 15 C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅ o halógeno, donde -alquilo C₁-C₅ y -Oalquilo C₁-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos.
- En muchas realizaciones, cada uno de R², R³ y R⁴ es independientemente H, alquilo C₁-3, -Oalquilo C₁-3, o halógeno, donde alquilo C₁-3 y -Oalquilo C₁-3 están opcionalmente sustituidos con 1-3 halógenos.
- 20 En muchas realizaciones, cada uno de R², R³ y R⁴ es independientemente de un -alquilo C₁-3 F o Cl diferente.
- En muchas realizaciones, R² es H, CH₃ o -CH(CH₃)₂.
- En muchas realizaciones, R² es H o -alquilo C₁-3.
- En muchas realizaciones, R² es H o -alquilo C₁-3, y cada uno de R³ y R⁴ es
- 25 independientemente de R² y de cada uno diferente H o CH₃.
- En muchas realizaciones, R³ es H o -alquilo C₁-3.
- En muchas realizaciones, R⁴ es H o -alquilo C₁-3.
- 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, -Oalquilo
- 30 C₁-C₅ o halógeno, donde -alquilo C₁-C₅ y -Oalquilo C₁-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos.
- En muchas realizaciones, cada R⁵ es independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, o halógeno.
- En muchas realizaciones, R⁵ es H o CH₃.
- 35 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, 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 o -Oalquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos.

En muchas realizaciones, A¹ es fenilo, HET(1) o cicloalquilo C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, 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, -Oalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno, -OH o -CN.

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, 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.

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, 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.

En muchas realizaciones, A¹ es fenilo, piridilo, tienilo, furilo, ciclohexenilo o ciclopentenilo, 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.

En muchas realizaciones, A² es fenilo o HET(1), donde A² está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -Oalquilo 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 o -OCH₃.

En muchas realizaciones, A² es fenilo o HET(1), donde A² está sustituido con 1-3 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -Oalquilo 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 o -OCH₃.

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

5 En muchas realizaciones, A² es fenilo o HET(1) donde A² está sustituido con 1-3 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente CF₃, CH₃, F, Cl, -CN o ciclopropilo.

En muchas realizaciones, A² es fenilo, que está sustituido con 1-2 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente CF₃, CH₃, F o Cl.

10 En muchas realizaciones, A³ es fenilo, cicloalquilo C_{3-C6} que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, o HET(1), donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C_{1-C5} opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -Oalquilo C_{1-C5} opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -OH, o halógeno, y está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -alquilenos C₁₋₂-CO₂R⁸, -alquilenos C₁₋₂-C(O)NR⁶R⁷, -alquilenos C₁₋₂-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, o -SO₂NR⁶R⁷,
15 donde -alquilenos C₁₋₂ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos; y 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, -Oalquilo 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), donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C_{1-C5} opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -Oalquilo C_{1-C5} opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, o halógeno, y está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -alquilenos C₁₋₂-CO₂R⁸, -alquilenos C₁₋₂-C(O)NR⁶R⁷, -alquilenos C₁₋₂-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, o -SO₂NR⁶R⁷,
25 donde -alquilenos C₁₋₂ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos; y 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, -Oalquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, o NR⁶R⁷.

30 En muchas realizaciones, A³ es fenilo, cicloalquilo C_{3-C6} o HET(1), 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
35 independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o NR⁶R⁷.

En muchas realizaciones, A³ es fenilo, cicloalquilo C_{3-C6} que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, o HET(1), donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3

grupos que son cada uno independientemente CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, o halógeno, y está opcionalmente sustituido con un grupo que es $\text{HET}(2)$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, y $\text{HET}(2)$ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, halógeno o NR^6R^7 .

En muchas realizaciones, A^3 es fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tienilo, furilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo o ciclopentenilo, donde A^3 está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que son cada uno independientemente CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$ o halógeno, y está opcionalmente sustituido con 1 grupo que es $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ o $\text{HET}(2)$, donde $\text{HET}(2)$ está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, halógeno o NR^6R^7 .

En muchas realizaciones, A^3 es fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo o $\text{HET}(1)$, donde $\text{HET}(1)$ 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 $-\text{N}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{O}-$, y opcionalmente un grupo $-\text{C}(=\text{O})-$, donde A^3 está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que son cada uno independientemente CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, o halógeno, y está opcionalmente sustituido con 1 grupo que es $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ o $\text{HET}(2)$, donde $\text{HET}(2)$ está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, halógeno o NR^6R^7 .

En muchas realizaciones, A^3 es fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o $\text{HET}(1)$, donde $\text{HET}(1)$ es piridinilo, 6-oxopiperidinilo, 2-oxo-1,3-oxazolidinilo, 2-oxo-1,3-oxazinanilo, o 5-oxopyrrolidinilo, donde A^3 está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ o $-\text{OH}$, y está opcionalmente sustituido con 1 grupo $-(5\text{-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo})$, $-(5\text{-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo})$ o $-\text{CO}_2\text{R}$ en la que R es H o $-\text{CH}_3$.

En muchas realizaciones, Z es A^3 , $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ o $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{HET}(2)$, donde $\text{HET}(2)$ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son independientemente -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, -Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno o NR_6R_7 .

En muchas realizaciones, Z es A^3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{HET}(2)$, donde $\text{HET}(2)$ está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, halógeno o NR_6R_7 .

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).

En muchas realizaciones, cada HET(1) es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 grupos de heteroátomos que son cada uno independientemente -N-, -NH-, -S- o -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 que tiene 5 ó 6 miembros que tiene 1-4 grupos de heteroátomos que son cada uno independientemente N, NH, S u O;

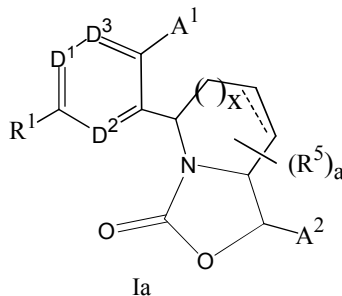
En muchas realizaciones, HET(2) es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene 1-3 grupos de heteroátomos que son cada uno independientemente N, NH, O, o S, que tiene opcionalmente un grupo -C(=O)-, y que tiene opcionalmente 1-3 dobles enlaces.

En muchas realizaciones, a es 0, 1 ó 2.

En muchas realizaciones, a es 0 ó 1.

En muchas realizaciones, a es 0.

En muchas realizaciones, los compuestos que se han descrito anteriormente y en lo sucesivo en este documento también pueden representarse por la Fórmula Ia, en la que la línea discontinua en el anillo en la Fórmula Ia es un doble enlace opcional. Los grupos de sustituyentes que se han descrito anteriormente para la Fórmula I también pueden usarse en la Fórmula Ia.



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

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

Definiciones y Abreviaturas

"Ac" es acetilo, que es CH₃C(=O)-.

"Alquilo" significa cadenas de carbono saturadas 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 "alq/c", tales como alcoxi y alcanóilo, también pueden ser lineales o ramificados o combinaciones de los mismos, a menos que la cadena de carbono se

defina de 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.

Grupos "alquilenos" son grupo alquilo que son difuncionales en lugar de monofuncionales. Por ejemplo, metilo es un grupo alquilo y metileno ($-\text{CH}_2-$) es el grupo

5 alquilenos correspondientes. Los grupos alquilo que se muestran como difuncionales son grupos alquilenos, incluso si se denominan como grupos alquilo.

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

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

"Cicloalquilo" significa un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos
15 de carbono, a menos que se indique otra cosa. El término también incluye un anillo cicloalquilo condensado a un grupo arilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. "Cicloalqueno" significa un anillo carbocíclico no aromático que tiene uno o más dobles enlaces.

"Arilo" cuando se usa para describir un sustituyente o grupo en una estructura
20 significa un compuesto monocíclico o bicíclico en el que los anillos son aromáticos y que contienen únicamente átomos de carbono en el anillo. El término "arilo" también puede referirse a un grupo arilo que está condensado a un cicloalquilo o heterociclo. Los "arilos" preferidos son fenilo y naftilo. Fenilo es generalmente el grupo arilo más preferido.

"Heterociclo" o "heterocíclico" significa un compuesto cíclico completa o
25 parcialmente saturado o aromático que contiene 1 o más grupos de heteroátomos que pueden ser uno o más de N, S, O, S(O), S(O)₂, o (N)R, y pueden tener uno o más dobles enlaces, donde R es H o un grupo sustituyente. En general, cuando los heterociclos se definen en este documento, la definición incluirá el número de miembros en el anillo, el número de dobles enlaces (si hubiera), y los heteroátomos específicos. Los heterociclos en algunos casos serán aromáticos, dependiendo
30 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 como grupos de heteroátomos, y cada grupo de heteroátomos se cuenta como un miembro del anillo, como también es el caso para N, S y O.

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

35 "Boc" es *tert*-butoxicarbonilo.

"n-BuLi" es n-butil litio.

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

	"DBU" es 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno.
	"D-Epoxona" es un catalizador de epoxidación comercial.
	"DIPEA" y "DIEA" son N,N-diisopropiletilamina.
	"DCM" es diclorometano.
5	"DIBAL-H" es hidruro de diisobutilaluminio.
	"DMF" es N,N-dimetilformamida.
	"DMAP" es 4-dimetilaminopiridina
	"DMSO" es dimetilsulfóxido.
	"DOPC" es 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina.
10	"EDTA" es ácido etilendiaminatetraacético.
	"EtOAc" es acetato de etilo.
	"EtOH" es etanol.
	"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.
	"HPLC" es cromatografía líquida de alta precisión.
15	"IPA" es alcohol isopropílico.
	"LiHMDS" es hexametildisilazida de litio.
	"Me" representa metilo.
	"MeCN" es acetonitrilo.
	"MeOH" es metanol.
20	"NMP" es N-metil-2-pirrolidona.
	"OXONE®" es un agente de oxidación de persulfato comercial de DuPont.
	"PEG" es poli(etilenglicol).
	"MFR" es un matraz de fondo redondo.
	"Sal de Rochelle" es tartrato sódico potásico.
25	"TA" es una abreviatura para temperatura ambiente.
	"SFC" es cromatografía de fluidos supercríticos.
	"MP" es material de partida
	"TEA" es trietilamina.
	"TFA" es ácido trifluoroacético.
30	"THF" es tetrahidrofurano.
	"TLC" es cromatografía de capa fina.

El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos y el ingrediente o ingredientes inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones

o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición hecha mezclando un compuesto de Fórmula I o Ia y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El sustituyente "tetrazol" significa un grupo sustituyente 2*H*-tetrazol-5-il y tautómeros de los mismos.

Isómeros Ópticos - Diastereómeros - Isómeros Geométricos - Tautómeros

Los compuestos descritos en este documento tienen generalmente al menos dos centros asimétricos, y por lo tanto, pueden aparecer 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 bidimensional pueden tener diferentes niveles de actividad con respecto a la inhibición de CETP, de forma que algunos estereoisómeros puedan tener mayor actividad que otros. Los compuestos que son inhibidores potentes de CETP pueden tener utilidad en paciente para aumentar el HDL-C, reducir el LDL-C, tratar la dislipidemia, y para prevenir, tratar o retrasar la aparición de las afecciones que están relacionadas con la aterosclerosis. Los estereoisómeros que tienen poca o ninguna actividad pueden tener utilidad como herramientas de investigación para un mejor entendimiento de la inhibición de CETP. Por lo tanto, todos los estereoisómeros de los compuestos reivindicados tienen utilidad. Los compuestos de Fórmula I o Ia también pueden aparecer como atropisómeros (rotámeros) debido a la rotación impedida, que puede observarse por espectroscopia de RMN, y en algunos casos pueden ser lo suficientemente estables con respecto a la conversión por rotación del enlace con respecto a otros atropisómeros que pueden aislarse y ensayarse.

Sales

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, sales manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales en la forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, 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, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de Fórmula I o Ia es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen acético, adípico, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, dietilacético, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, isonicotínico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, mícico, naftalenodisulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilpropiónico, fosfórico, pimélico, piválico, propiónico, salicílico, succínico, sulfúrico, sulfamínico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico, trifluoroacético y similares. Se prefieren particularmente ácidos cítricos, bromhídricos, clorhídricos, maleicos, fosfóricos, sulfúricos y tartáricos.

Se entenderá que, como se usa en este documento, las referencias a los compuestos de Fórmula I o Ia y a los ejemplos, pretenden también incluir las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, donde dichas sales y profármacos son posibles.

Profármacos

Los profármacos, que son compuestos que se convierten en el compuesto de Fórmula I o Ia según se administran a un paciente o después de que se han administrado a un paciente, también son compuestos de Fórmula I o Ia en el sentido de que proporcionan el resto de fármaco farmacéuticamente activo reivindicado al paciente.

Isótopos

En los compuestos de Fórmula I y Fórmula Ia, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos de forma artificial en un isótopo particular que tenga el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que predomina en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula I genérica y Fórmula Ia genérica. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante de origen natural. El enriquecimiento del deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un estándar para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos con isótopos de Fórmula I e Ia genérica pueden prepararse sin demasiada experimentación mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los

descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando los reactivos y/o intermedios enriquecidos con isótopos apropiados.

Utilidades

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son potentes inhibidores de CETP. Los compuestos por tanto pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes mamíferos, preferentemente pacientes humanos, que tienen enfermedades y afecciones que se tratan por inhibición de CETP.
- 10 Un aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección que pueda tratarse o prevenirse por inhibición de CETP administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I o Ia a un paciente que necesite tratamiento. El paciente es un ser humano o mamífero, pero es con más frecuencia un ser humano. Una “cantidad terapéuticamente eficaz” es la cantidad de compuesto
- 15 que es eficaz en la obtención de un resultado clínico deseado en el tratamiento de una enfermedad específica.

- Las enfermedades o afecciones que pueden tratarse con los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia, o para las que el paciente puede tener un riesgo reducido de desarrollo como resultado de tratarse con los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia, incluyen:
- 20 aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de diabetes, obesidad, endotoxemia y síndrome metabólico. Existen informes en la bibliografía
- 25 científica que sugieren que la inhibición de CETP puede tener utilidad para prevenir o frenar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I e Ia pueden tener utilidad en la prevención o el retraso de la progresión de la enfermedad de Alzheimer o de otras enfermedades neurodegenerativas.

- Los compuestos descritos en el presente documento son particularmente eficaces
- 30 para elevar HDL-C y/o aumentar la relación de HDL-C y LDL-C. Los compuestos también pueden ser eficaces en la reducción de LDL-C, y pueden ser eficaces en el tratamiento de 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. Los compuestos descritos en el
- 35 presente documento pueden por tanto ser beneficiosos para tratar aterosclerosis, reducir o retrasar el desarrollo de aterosclerosis, reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, o prevenir aterosclerosis.

Se describen posteriormente indicios probables de aterosclerosis y dislipidemia usando los compuestos descritos en el presente documento, titulándose el producto farmacológico “inhibidor de CETP”.

5 Aterosclerosis. En pacientes con alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares debido a enfermedad coronaria, cerebrovascular, o vascular periférica existente, se indica que el inhibidor de CETP coadministrado con un inhibidor de HMG-CoA reductasa reduce el riesgo de mortalidad coronaria, infarto de miocardio, procedimientos de revascularización coronaria, apoplejía isquémica y enfermedad cardiovascular.

10 Dislipidemia. Se indica que el inhibidor de CETP coadministrado con una estatina reduce LDL-C elevado, apolipoproteína B (ApoB), lipoproteína a (Lp(a)), no-HDL-C, y colesterol total; y aumenta HDL-C y apolipoproteína A-1 (Apo A-1) en pacientes con dislipidemia mixta o primaria.

Administración e Intervalos de Dosis

15 Puede emplearse cualquier vía adecuada de administración para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosis eficaz de los compuestos descritos en el presente documento. Por ejemplo, pueden emplearse 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.

20 Preferiblemente el compuesto de Fórmula I o Ia se administra por vía oral.

 Cuando se tratan las enfermedades para las que se indica el compuesto de Fórmula I o Ia, se esperan resultados generalmente satisfactorios cuando el compuesto de Fórmula I o Ia 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 por día.

25 Habitualmente la administración oral se llevará a cabo 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

30 mismas dosificaciones (por ejemplo cápsulas). Una dosis preferida está probablemente en el intervalo de 50-200 mg.

Composiciones Farmacéuticas

35 Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula I o Ia y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el compuesto de Fórmula I o Ia 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 o 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 Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, sin otros ingredientes terapéuticos.

Pueden formularse composiciones farmacéuticas 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 traten y de la naturaleza del principio activo. Pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

En su uso práctico, el compuesto de Fórmula I o Ia puede combinarse como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de preparación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Al preparar las composiciones para forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, 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 granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas frente a las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se emplean evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, pueden revestirse los comprimidos por técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento y aproximadamente 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 puede administrarse por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o pulverización.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes
5 tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante 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, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Pueden estar presentes diversos otros materiales como recubrimientos o para
10 modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propil parabenos como conservantes, un colorante y un saporífero tal como sabor a cereza o naranja.

El Compuesto de Fórmula I o Ia también puede administrarse por vía parenteral.
15 Las soluciones o suspensiones del compuesto pueden prepararse en agua mezclada de forma adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o
20 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 hasta donde exista fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales
25 como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, polioli (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Terapia de Combinación

El compuesto de Fórmula I o Ia, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables
30 del mismo, puede usarse en combinaciones farmacológicas con otros fármacos que también pueden ser útiles en el tratamiento o alivio de las enfermedades o afecciones para las que es útil el compuesto de Fórmula I o Ia. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad habitualmente usada para ello, de forma contemporánea o secuencial con el compuesto
35 de Fórmula I o Ia. Cuando el compuesto de Fórmula I o Ia se usa de forma contemporánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene tales otros fármacos y el compuesto de Fórmula I o Ia. Sin

embargo, la terapia de combinación también incluye terapias en las que el compuesto de Fórmula I o Ia y uno o más fármacos adicionales se administran conjuntamente, en el mismo o diferentes programas.

5 Cuando se usan formulaciones orales, los fármacos pueden combinarse en un comprimido de combinación sencillo u otra forma de dosificación oral, o los fármacos pueden envasarse juntos como comprimidos separados u otras formas de dosificación oral. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o más principios activos adicionales, el compuesto de Fórmula I o Ia y los otros principios activos pueden usarse en dosis más bajas que cuando cada uno se usa de forma sencilla. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas del
10 compuesto de Fórmula I o Ia incluyen las que contienen uno o más principios activos adicionales, además de un compuesto de Fórmula I o Ia.

El compuesto de Fórmula I o Ia, será probablemente aprobado inicialmente por su coadministración con una estatina, que puede administrarse en forma de una combinación de dosis fija del compuesto de Fórmula I o Ia y una estatina. También pueden administrarse
15 fármacos adicionales en combinación con el compuesto de Fórmula I o Ia y la estatina, mediante coadministración o en una combinación de dosis fija. El compuesto de Fórmula I o Ia y los fármacos que se administran con éste pueden administrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables, en forma de profármacos, o de otro modo, pueden formularse para su liberación inmediata, liberación prolongada o liberación controlada, según sea necesario.

20 Los ejemplos de estatinas que pueden administrarse en combinación con el compuesto de Fórmula I a Ia incluyen, pero sin limitación, (i) simvastatina y lovastatina que se comercializan como ZOCOR® y MEVACOR® en forma de profármaco de lactona y actúan como inhibidores después de la administración, y (ii) inhibidores de HMG-CoA reductasa ácidos de anillo abierto dihidroxi tales como atorvastatina (particularmente la sal de calcio vendida en
25 LIPITOR®), rosuvastatina (particularmente la sal de calcio vendida en CRESTOR®), pravastatina (particularmente la sal de sodio vendida en PRAVACHOL®), fluvastatina (particularmente la sal de sodio vendida en LESCOL®), y pitavastatina (particularmente la sal sódica que se vende en LIVALO®), y (iii) otras estatinas que pueden aún desarrollarse. Las estatinas preferidas para la terapida combinación incluyen atorvastatina, rosuvastatina y
30 simvasatina, como se ha descrito anteriormente.

Los inhibidores de absorción del colesterol, y particularmente ezetimiba (ZETIA®), así como otros inhibidores de la absorción de colesterol, tales como estanol ésteres, beta-sitosterol, esterol glucósidos, tales como tiquesida, y otras azetidinonas, pueden administrarse con el compuesto de Fórmula I o Ia, generalmente con una estatina, como se ha
35 descrito anteriormente. El inhibidor de absorción de colesterol preferido es ezetimiba. También se contemplan las combinaciones del compuesto de fórmula I o Ia con una estatina y un inhibidor del colesterol, tal como ezetimiba. Las combinaciones de 3 componentes preferidas incluyen

combinaciones del compuesto de fórmula I o Ia con simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina en combinación con ezetimiba, donde las estatinas pueden ser formas salinas o profármacos como se ha descrito anteriormente. La combinación de simvastatina con ezetimiba se comercializa actualmente como VYTORIN®.

- 5 Otros fármacos reductores del colesterol que pueden coadministrarse con el compuesto de fórmula I o Ia además de los inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas) y los inhibidores de absorción del colesterol incluyen (i) secuestrantes de ácido biliar, como por ejemplo colestiramina, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado, Colestid® y LoCholest®, (ii) niacina y compuestos relacionados, tales como alcohol
- 10 nicotínico, nicotinamida y ácido nicotínico o una sal de los mismos, en forma de liberación inmediata o prolongada, que puede estar opcionalmente en forma de una combinación con un antagonista de DP-1, tal como laropiprant (TREDAPTIVE®); (iii) agonistas de PPAR α , tales como gemfibrocilo y derivados de ácido fenóbírico (fibratos), incluyendo clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato y etofibrato, (iv) inhibidores de acil CoA:colesterol
- 15 aciltransferasa (ACAT), tales como avasimibe y melinamida, e incluyendo inhibidores de ACAT-1 y ACAT-2 selectivos e inhibidores duales, (v) antioxidantes fenólicos, tales como probucol, (vi) inhibidores de secreción de ApoB/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP), (vii) vitaminas antioxidantes, tales como vitaminas C y E y beta caroteno, (viii) tiromiméticos, (ix) inductores del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad), (x)
- 20 inhibidores de agregación de plaquetas, por ejemplo antagonistas del receptor de fibrinógeno de glucoproteína 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 del gen de ABCA1, (xv)
- 25 transportadores de ácido biliar ileal, y (xvi) agonistas del receptor de niacina (por ejemplo, acipimox y acifran) y agonistas parciales.

Finalmente el compuesto de Fórmula I o Ia puede combinarse con compuestos que son útiles para tratar otras enfermedades, tales como diabetes, hipertensión y obesidad, así como otros compuestos antiateroscleróticos. Tales combinaciones pueden usarse para tratar una o

30 más de tales enfermedades como diabetes, obesidad, aterosclerosis y dislipidemia, o más de una de las enfermedades asociadas con síndrome metabólico. Las combinaciones pueden mostrar actividad sinérgica en el tratamiento de estas enfermedades, permitiendo 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 pueden administrarse en combinación con un compuesto de Fórmula I o Ia incluyen, pero sin limitación, compuestos que son principalmente compuestos antidiabéticos, incluyendo:

- 5 (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 los compuestos descritos en los documentos WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408 y WO2004/066963);
- 10 (b) biguanidas tales como metformina, fenformina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular clorhidrato de metformina y formulaciones de liberación prolongada del mismo, tales como Glumetza™, Fortamet™ y GlucophageXR™;
- (c) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), tales como ISIS-113715 y TTP814;
- 15 (d) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), incluyendo sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina, dutogliptina, teneligliptina, 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;
- 20 (f) sulfonilureas, tales como tolbutamida, glipizida, glimepirida, acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida y materiales relacionados;
- (g) inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, adiposina; camiglibosa; emigliato; miglitol; voglibosa; pradimicin-Q; y salbostatina);
- (h) agonistas duales de PPAR α/γ , tales como muraglitazar, tesaglitazar,
- 25 farglitazar y naveglitazar;
- (i) agonistas de PPAR δ tales como GW501516 y los desvelados en el documento WO97/28149;
- (j) antagonistas del receptor de glucagón;
- (k) GLP-1; derivados de GLP-1; miméticos de GLP-1, análogos de GLP-1 y
- 30 agonistas del receptor de GLP-1, tales como exendinas, por ejemplo, exenatida (BYETTA), dulaglutida, semaglutida, albiglutida, liraglutida, lixisenatida y taspoglutida, incluyendo formulaciones semanales intranasales y transdérmicas de los mismos, y análogos y derivados de oxintomodulina, y agonistas del receptor de GLP-1 no peptidílico;
- (l) GIP-1; y
- 35 (m) amilina y análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida);
- (n) secretagogos de insulina no de sulfonilurea, tales como las meglitinidas (por ejemplo glimepirida, mitiglinida, meglitinida, nateglinida y rapeglinida); y

(o) leptina y derivados y agonistas de leptina.

Las combinaciones preferidas con compuestos antidiabéticos incluyen combinaciones de los compuestos descritos en el presente documento con inhibidores de DP-IV (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina, dutogliptina, teneligliptina, 5 omargliptina y gemigliptina), combinaciones con biguanidas y combinaciones tanto con un inhibidor de DP-IV como con una biguanida. El inhibidor de DP-IV preferido es sitagliptina y la biguanida preferida es metformina en las formulaciones y formas salinas que se han descrito anteriormente.

Otros principios activos que pueden usarse en combinación con el compuesto de Fórmula I o Ia incluyen compuestos antiobesidad, incluyendo inhibidores de 5-HT (serotonina) inhibidores de neuropéptido Y5 (NPY5), agonistas del receptor de melanocortina 4 (Mc4r), antagonistas/agonistas inversos del receptor cannabinoide 1 (CB-1), y agonistas del receptor β_3 adrenérgico. Estos se enumeran en más detalle posteriormente en esta sección.

Estos otros principios activos también incluyen principios activos que se usan para 15 tratar afecciones inflamatorias, tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, azulfudina e inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) selectivos, incluyendo etoricoxib, celecoxib, rofecoxib y Bextra.

También pueden usarse compuestos antihipertensivos provechosamente en terapia de combinación con los compuesto de fórmula I o Ia. Los ejemplos de compuestos 20 antihipertensivos que pueden usarse con los compuesto de fórmula I o Ia incluyen diuréticos del tipo tiazida, por ejemplo, hidroclorotiazida (HCTZ o HCT); inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril o trandolapril); inhibidores duales de la enzima convertidora de 25 angiotensina (ACE) y endopeptidasa neutra (NEP), tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas del receptor de la angiotensina II, también conocidos como bloqueantes del receptor de angiotensina o ARB, que pueden estar en forma de base libre, ácido libre, sal o profármaco, tales como azilsartán, por ejemplo, azilsartán medoxomil potasio (EDARBI®), candesartán, por ejemplo, candesartán cilexetil (ATACAND®), eprosartán, por ejemplo, 30 mesilato de eprosartán (TEVETAN®), irbesartán (AVAPRO®), losartán, por ejemplo, losartán potasio (COZAAR®), olmesartán, por ejemplo, olmesartán medoximil (BENICAR®), telmisartán (MICARDIS®), valsartán (DIOVAN®), y cualquiera de estos fármacos usados en combinación con un diurético del tipo tiazida, tal como hidroclorotiazida (por ejemplo, HYZAAR®, DIOVAN HCT®, ATACAND HCT®), etc.); diuréticos ahorradores de potasio, 35 tales como amilorida HCl, espironolactona, epleranona, triamtereno, cada uno con o sin HCTZ; inhibidores de anhidrasa carbónica, tales como acetazolamida; inhibidores de endopeptidasa neutra (por ejemplo, tiorfan y fosforamidón); antagonistas de aldosterona; inhibidores de

aldosterona sintasa; inhibidores de renina (por ejemplo derivados de urea de di- y tri-péptidos (véase la patente de Estados Unidos N° 5.116.835), aminoácidos y derivados (véanse las patentes de Estados Unidos 5.095.119 y 5.104.869), cadenas aminoacídicas unidas por enlaces no peptídicos (patente de Estados Unidos 5.114.937), derivados de di- y tri-péptidos (patente de Estados Unidos 5.106.835), peptidil amino dioles (patentes de Estados Unidos 5.063.208 y 4.845.079) y carbamatos de peptidil beta-aminoacil aminodiol (patente de Estados Unidos 5.089.471); además, una diversidad de análogos peptídicos diferentes como se describen en las siguientes patentes de Estados Unidos 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 sulfinilos (patente de Estados Unidos 5.098.924), derivados de N-morfolino (patente de Estados Unidos 5.055.466), alcoholes N-heterocíclicos (patente de Estados Unidos 4.885.292) y pirolimidazolonas (patente de Estados Unidos 5.075.451); además, derivados de pepstatina (patente de Estados Unidos 4.980.283) y fluoro- y cloro-derivados de péptidos que contienen estatona (patente de Estados Unidos 5.066.643); enalkrein; documentos RO 42-5892; A 65317; CP 80794; ES 1005; ES 8891; SQ 34017; aliskiren hemifumarato de (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-octanamida) SPP600, SPP630 y SPP635); antagonistas del receptor de endotelina; vasodilatadores (por ejemplo, nitroprusida); bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, amlodipina, nifedipina, verapamil, diltiazem, felodipina, gallopamil, niludipina, nimodipina, nicardipina, bepridil, nisoldipina); activadores del canal de potasio (por ejemplo, nicorandil, pinacidil, cromakalim, minoxidil, aprilkalim, loprazolam); simpaticolíticos; fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos (por ejemplo, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol, tartato de metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol, timolol); fármacos bloqueantes alfa-adrenérgicos (por ejemplo, doxazocin, prazocin o alfa metildopa); agonistas central alfa adrenérgicos; vasodilatadores periféricos (por ejemplo hidralazina); y compuestos donadores de nitratos u óxido nítrico, por ejemplo mononitrato de isosorbida.

Los antihipertensivos preferidos que pueden usarse en combinación con los inhibidores de CETP descritos en el presente documento incluyen uno o más de un antagonista de angiotensina II (losartan), un inhibidor de ACE (enalapril o captopril), e hidroclorotiazida.

Pueden administrarse compuestos antiobesidad en combinación con los compuestos de Fórmula I o Ia, incluyendo: (1) secretagogos de la hormona del crecimiento y agonistas/antagonistas del receptor de secretagogo de la hormona del crecimiento, tales como NN703 y hexarelina; (2) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (3) ligandos del receptor cannabinoide, tales como antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB₁, tales como rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251, y SR-14778 y SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer); (4) agentes serotoninérgicos antiobesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina y sibutramina; (5) agonistas de

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, Trecadrina, Zeneca D7114 y SR 59119A; (6) inhibidores de lipasa pancreática, tales como orlistat (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, tetrahidrolipstatina, teasaponina y dietilumbeliferil fosfato; (7) antagonistas del neuropéptido Y1, tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906 y GI-264879A; (8) antagonistas del neuropéptido Y5, tales como GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A y JCF-104; (9) antagonistas del receptor de hormona concentradora de melanina (MCH); (10) antagonistas del receptor de hormona concentradora de melanina 1 (MCH1R), tales como T-226296 (Takeda); (11) agonistas/antagonistas del receptor de hormona concentradora de melanina 2 (MCH2R); (12) antagonistas del receptor de orexina-1, tales como SB-334867-A; (13) agonistas de melanocortina, tales como Melanotan II; (14) otros agonistas de Mc4r (receptor de melanocortina 4), tales como CHIR86036 (Chiron), ME-10142 y ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141 y PT-14 (Palatin); (15) agonistas de 5HT-2; (16) agonistas de 5HT2C (receptor de serotonina 2C), tales como BVT933, DPCA37215, WAY161503 y R-1065; (17) antagonistas de galanina; (18) agonistas de CCK; (19) agonistas de CCK-A (colecistoquina -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 de histamina 3 (H3); (23) antagonistas/agonistas inversos del receptor de histamina 3 (H3), tales como hioperamida, 3-(1H-imidazol-4-il)propil N-(4-pentenil)carbamato, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifan y GT2394 (Gliatech); (24) inhibidores de β -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (inhibidores de 11 β -HSD-1), tales como BVT 3498 y BVT 2733, (25) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast; (26) inhibidores de fosfodiesterasa-3B (PDE3B); (27) inhibidores de transporte de NE (norepinefrina), tales como GW 320659, despiramina, talsupram y nomifensina; (28) antagonistas del receptor de grelina; (29) leptina, incluyendo leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y leptina humana de metionilo recombinante (Amgen); (30) derivados de leptina; (31) agonistas de BRS3 (receptor de bombesina subtipo 3) 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 recaptación de monoamina, tales como sibutramina; (35) activadores de UCP-1 (proteína de desacoplamiento-1, 2 o 3), tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), y ácido retinoico; (36) β agonistas de hormona 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-estrone; (43)
- 5 inhibidores de transportador de dicarboxilato; (44) péptido YY, PYY 3-36, análogos, derivados y fragmentos de péptido YY tales como BIM-43073D, BIM-43004C, (45) agonistas del receptor de Neuropéptido Y2 (NPY2) tales como NPY3-36, N acetil [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V, y ciclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (46) agonistas del Neuropéptido Y4 (NPY4) tales como péptido pancreático (PP); (47) antagonistas del Neuropéptido Y1 (NPY1) tales como
- 10 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 del transportador de glucosa; (50) inhibidores de transportador 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)
- 15 clortermina; (58) ciclexedrina; (59) dextroanfetamina; (60) difemetoxidina, (61) N-etilamfetamina; (62) fenbutrazato; (63) fenisorex; (64) fenproporex; (65) fludorex; (66) fluminorex; (67) furfurilmetilamfetamina; (68) levanfetamina; (69) levofacetoperano; (70) mefenorex; (71) metanfeparamona; (72) metanfetamina; (73) norseudoefedrina; (74) pentorex; (75) fendimetrazina; (76) fenmetrazina; (77) picilorex; (78) phytopharm 57; (79) zonisamida,
- 20 (80) aminorex; (81) anfecloral; (82) anfetamina; (83) benzfetamina; y (84) clorfentermina.

- Las terapias de combinación descritas 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 tenga síndrome metabólico se caracteriza por tener tres o más síntomas seleccionados del siguiente grupo de cinco síntomas:
- 25 (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) bajo colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL); (4) alta presión sanguínea; y (5) glucosa en ayunas elevada, que puede estar en el intervalo característico de diabetes de 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
- 30 Adults (Adult Treatment Panel III o ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publicación N° 01-3670. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo aumentado de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares que se han enumerado anteriormente, incluyendo aterosclerosis y enfermedad cardíaca coronaria. Las combinaciones descritas anteriormente pueden aliviar más de un síntoma de síndrome metabólico conjuntamente
- 35 (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, se biotiniló lipoproteína de baja densidad (LDL) (Meridian) incubando LDL con biotina durante una hora en hielo, después de lo cual se dializó para retirar biotina libre. Después se incubaron compuestos a diversas concentraciones con CETP 15 nM (grupo de producción de reactivo, Farmacología In Vitro, MRL Rahway) y LDL biotinilado 50 µg/ml en HEPES 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4, durante 1 hora a 37 °C. La reacción se inició añadiendo lipoproteína de alta densidad (HDL) de éster de colesterol-³H (American Radiochemicals Corp) a una concentración de ~ 0,6 nM. La reacción se sucedió durante 2 horas a 37 °C, y después de dicho tiempo se interrumpió mediante la adición de ácido acético 12%. Se añadieron después perlas de proximidad de centelleo recubiertas con PVT estreptavidina, que se habían llevado a temperatura ambiente, a una concentración de 4 mg/ml. El ensayo se mezcló después y se contó después de media hora en un lector de placas Microbeta.

15 Ensayos radiactivos in vitro de transferencia CE y TG catalizada por CETP (ensayo RTA)

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

Se realiza un ensayo in vitro para determinar las CI₅₀ para identificar compuestos que inhiben la actividad de transferencia de CETP 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 de CETP se realiza usando dos ensayos diferentes: uno que usa CETP recombinante y uno que usa una fuente de plasma endógena de CETP. Ambos ensayos miden la transferencia de [3H] colesterol oleato o [3H] trioleína de LDL exógena a HDL.

Se generan partículas donadoras radiomarcadas combinando en primer lugar 100 µl de hidroxil tolueno butilado 200 µM en CHCl₃, 216 µl de DOPC 21,57 mM en EtOH, y 500 µCi de [3H]-trioleína (Perkin Elmer N° NET-431) o 500 µCi de [3H]-colesterol oleato (GE N° TRK886) en un tubo de vidrio. Los reactivos se mezclan, se secan en nitrógeno, y después se resuspenden en 2 ml de Tris 50 mM, EDTA 27 µM a pH 7,4. Después de una breve agitación en vórtex, la solución se somete a ultrasonidos hasta que es transparente y se mezcla con 20 ml de suero humano nuevo. La mezcla se incuba durante una noche a 37 °C. El sustrato de LDL marcado con [3H] se separa a 1,063 g/ml de densidad por flotación de ultracentrifuga 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 CETP (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM). Se obtiene HDL humana de Intracel y se usa como las partículasceptoras.

Se realizan ensayos de transferencia en una placa de polipropileno de fondo en v de 96 pocillos. Para el RTA que usa CETP recombinante (RTA 2%), se prepara un cóctel de ensayo con las concentraciones finales HDL 128 µg/ml, rCETP 20 nM, suero humano 2% y tampón CETP 1 x. Se añade 1 µl de cada compuesto de ensayo diluido en DMSO a 47 µl de
 5 coctel 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 radiomarcada. Después de 60 minutos adicionales de incubación a 37 °C, la acción de transferencia se termina por precipitación de LDL con un volumen igual de PEG 8000 20% p/v. Las placas se centrifugan a 2000 rpm durante 30 minutos a 4 °C. Se transfiere una alícuota de 40 µl del sobrenadante que contiene HDL a una Optiplate™ de
 10 Packard con 200 µl de MicroScint™ 20. Después de mezclar, las placas se cuentan por centelleo líquido. Los recuentos presentes en el sobrenadante de blancos (pocillos que contienen solamente HDL aceptor, tampón de CETP y DMSO) se restan de las que contienen compuestos de ensayo y se usan para corregir con respecto a transferencia no específica.

Para el ensayo de transferencia que usa CETP endógeno del suero (RTA 95%), se
 15 usa el mismo procedimiento excepto que se añade suero humano de modo que se consiga una concentración final de suero del 95% del volumen de ensayo total, produciendo una concentración de aproximadamente 15 nM de CETP endógena en el ensayo. Esto se combina después con HDL y tampón de CETP y la reacción sucede como anteriormente y se termina como se ha descrito.

20 La comparación de los conteos de muestras con inhibidores con un control positivo no inhibido (solamente DMSO) produce un porcentaje de inhibición. Se usa una representación del porcentaje de inhibición frente a logaritmo de la concentración de inhibidor, ajustada a una ecuación de 4 parámetros sigmoidea para calcular CI50.

25 **EJEMPLOS**

Los siguientes esquemas y ejemplos se proporcionan para que la invención se aprecie y se entienda más completamente. Estos ejemplos son ilustrativos y no pretenden ser limitantes de la invención en ningún modo. Las reivindicaciones adjuntas a la presente definen el alcance de la invención.

30 Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan usando procedimientos conocidos o como se muestra a continuación. Los ejemplos pueden sintetizarse usando los esquemas generales proporcionados a continuación. Los datos indicados para los ejemplos que se muestran a continuación se obtuvieron usando el ensayo RTA en suero humano al 95%. El CI50 para los ejemplos usando este ensayo están en el intervalo de aproximadamente
 35 44-1742 nM. Los compuestos preferidos tienen un CI50 menor de aproximadamente 500 nM. Los compuestos más preferidos tienen un CI50 menor de aproximadamente 100 nM. Cuando se mencionan los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia en el presente documento, tales

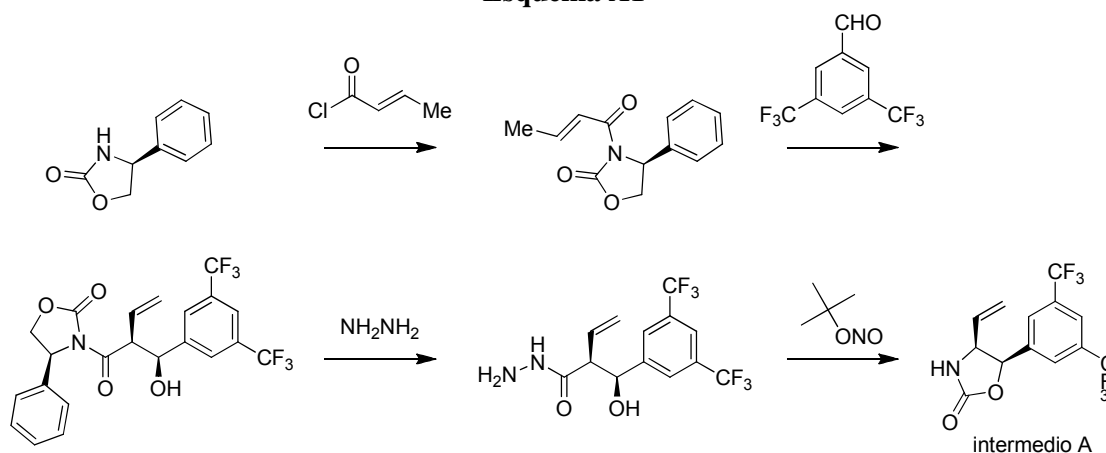
compuestos incluyen compuestos definidos genéricamente por la Fórmula I o Ia y también los ejemplos específicos descritos en el presente documento.

ESQUEMAS SINTÉTICOS

5 Síntesis de Intermedios

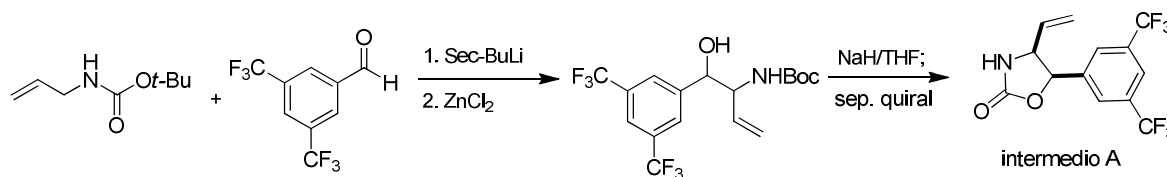
Los ejemplos se sintetizaron de acuerdo con los esquemas generales que se muestran a continuación. Los intermedios sintéticos para preparar los compuestos se hacen como se describe a continuación y se ilustran en los siguientes esquemas. Los diversos materiales de partida usados en los esquemas están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por expertos en la técnica.

Esquema A1



15

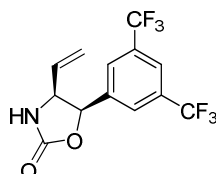
Esquema A2



20

El Intermedio A se prepara a partir de una reacción aldol controlada por el 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 la transposición de Curtius proporcionan Intermedio A (Wang y col., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6291-6303). Como alternativa, el Intermedio A puede prepararse mediante tratamiento de *N*-Boc-alilamina con *sec*-butil litio seguido de ZnCl_2 para proporcionar un reactivo dilitiado que reacciona fácilmente 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 Intermedio A.



Intermedio A -Esquema A1

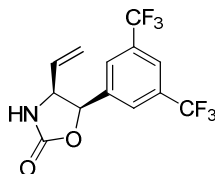
5 (4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona

Etapla 1: A una solución agitada de (4*S*)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (12 g, 73,5 mmol) en THF (200 ml) se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M, 29,4 ml, 73,5 mmol) mediante una jeringa a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 5 minutos antes de añadir gota a gota mediante una jeringa cloruro de (2*E*)-but-2-enoílo (8,46 ml, 88,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de salmuera (100 ml) y agua (100 ml). Se añadió una mezcla de acetato de etilo y hexanos (1:2, 100 ml) para repartir la mezcla y los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se recrystalizó en acetato de etilo al 5% en hexanos (después de la siembra con cristales obtenidos a partir de lotes anteriores) para producir (4*S*)-3-[(2*E*)-but-2-enoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (15,7 g, 67,9 mmol). ¹H RMN (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).

Etapla 2: A (4*S*)-3-[(2*E*)-but-2-enoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (13,8 g, 59,7 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió TiCl₄ (1M 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 mediante una jeringa NMP (11,49 ml, 119 mmol) y la mezcla de reacción se maduró durante 1 hora antes de su refrigeración a -40 °C. Se añadió mediante una jeringa 3,5-Bis(trifluorometil)benzaldehído (17,3 g, 71,6 mmol) en DCM (25 ml) 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). El producto orgánico se separó y el producto acuoso 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 (4*S*)-3-[(2*S*)-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. ¹H RMN (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: (4*S*)-3-{(2*S*)-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 agitaron 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). El producto orgánico se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituró con IPA (30 ml) para retirar el auxiliar quiral. El filtrado se concentró para producir (2*S*)-2-[(*S*)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil](hidroxi)metil]but-3-enehidrazida (14,5 g, 42,4 mmol), que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (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: Se disolvió (2*S*)-2-[(*S*)-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil](hidroxi)metil]but-3-enehidrazida (14,5 g, 42,4 mmol) en IPA (100 ml) y HCl (4 N en dioxano, 20 ml). Se añadió mediante una bomba de jeringa nitrito de *terc*-butilo (5,24 g, 50,8 mmol) en IPA (20 ml) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C y durante una hora más y los 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 (4*S*,5*R*)-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 claro. ¹H RMN (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).



Intermedio A - Esquema A-2

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

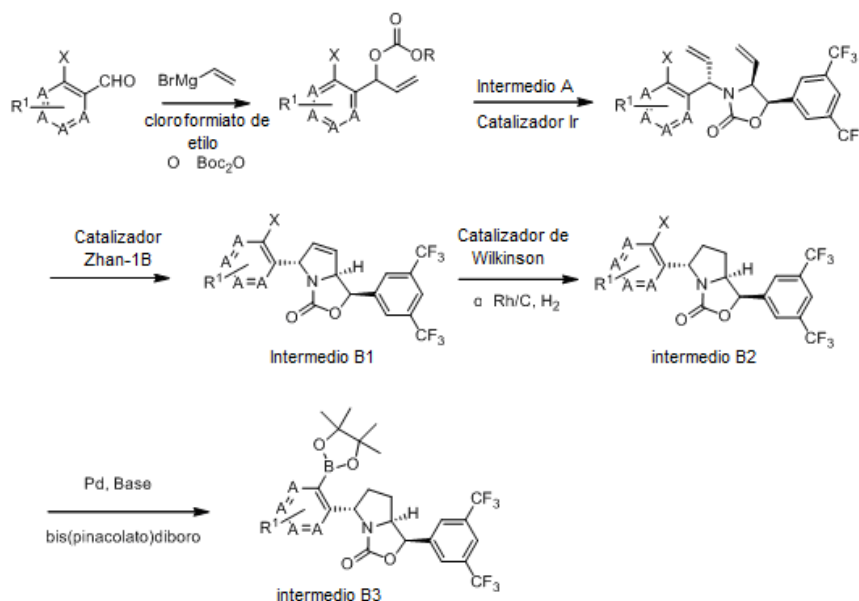
25

Etapa 1: A *N*-Boc-alilamina (50,0 g, 0,318 mol) en THF anhidro (800 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota *sec*-butil litio (1,30 M en ciclohexano, 538,0 ml, 0,7 mol) en una corriente de gas N₂. La solución de color amarillo resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas más, después de lo cual se añadió ZnCl₂ (1,1 M en Et₂O, 349,8 ml, 0,35 mol). La solución se agitó durante 1 hora antes de añadir a la solución 3,5-bis-trifluorometilbenzaldehído (169,3 g, 0,700 mol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora antes de su inactivación con ácido acético (227 ml). La reacción se vertió en hielo agua (2 l) y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 l x 2) y salmuera (1 l), se secó (MgSO₄) y se concentró. El material en bruto se recrystalizó en éter de petróleo (300 ml) para producir {1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-

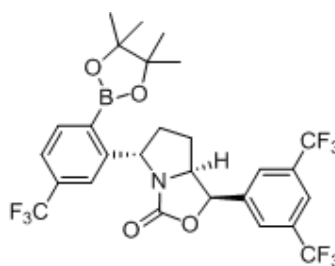
hidroxibut-3-en-2-il}carbamato de *tert*-butilo (57 g) en forma de un polvo de color blanco. en total, este proceso produjo 2,8 kg de material. MS ESI calc. para $C_{17}H_{20}F_6NO_3$ $[M + H]^+$ 400,1, observado 400,0.

Etapa 2: A 0 °C en una atmósfera de N_2 , se añadió lentamente NaH (20 g, 0,500 mol) a la mezcla de {1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-hidroxibut-3-en-2-il}carbamato de *tert*-butilo (100 g, 0,250 mol) en THF anhidro (1,5 l) mientras se agitaba. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a 80 °C durante 2-6 h. (Precaución: La mezcla se agitó y se calentó a 80 °C durante 0,5-1 horas de burbujeo). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadieron cuidadosamente MeOH (0,1 l) y hielo-agua (0,2 l) para interrumpir la reacción. La mezcla se concentró, después se diluyó con acetato de etilo (2 l), se lavó con agua (0,5 l x 3) y salmuera (0,5 l), se secó y se concentró para dar un aceite de color negro. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice produjo el producto en bruto que se recrystalizó 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 quiral (columna- OJ 250 mm x 50 mm, 10 μ m; fase móvil- A: CO_2 supercrítico, B: IPA, A:B = 85:15 a 230 ml/min; temp. de la columna: 38 °C; presión de la boquilla - 100 bar; temp. de la boquilla - 60 °C; temp. del evaporador - 20 °; temp. del ajuste - 25 °C; longitud de onda - 220 nm). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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, donde el H de CH puede estar sustituido. La síntesis del Intermedio B comienza con un aldehído conocido o preparado tratado con Grignard de vinilo y el alcóxido resultante que está protegido directamente como un carbonato. Después, el carbonato se hace reaccionar en un catalizador Ir (Hartwig y col., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8918-8920) con el Intermedio A para proporcionar un sustrato para la metátesis de cierre de anillo para formar el núcleo bicíclico (Intermedio B1). La reducción posterior proporciona el Intermedio B2. B2 se convierte en el éster borónico correspondiente (intermedio B3) a través de una reacción de acoplamiento catalizada por Pd.



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

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

Etapla 1a: A 2-bromo-5-trifluorometilbenzaldehído (20 g, 99 mmol) en THF (50 ml) se le añadió bromuro de vinil magnesio (1,0 M, 128 ml, 128 mmol) mediante adición con una 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 la adición cuidadosa gota a gota 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. El producto orgánico se lavó adicionalmente con HCl (1,0 M en agua, 50 ml), después con salmuera (30 ml) antes del secado sobre sulfato sódico, la filtración y la concentración 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-il etilo (14,5 g, 47,8 mmol). ¹H RMN (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).

Etapa 2: A un MFR de 500 ml se le añadió 1-(2-bromo-5-fluorofenil)prop-2-en-1-il etil carbonato (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 completo del catalizador de Helmchen dibenzo[*a,e*]ciclooctatetraeno (dbcot) iridio fosforamidita (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
 5 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). ¹H RMN (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,
 10 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).

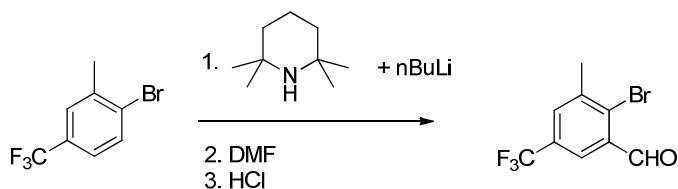
Etapa 3: A un MFR de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se le añadieron (4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il]-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona (4,5 g, 7,65 mmol) y tolueno (20 ml). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió dicloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno[2-(*i*-propoxi)-5-(*N,N*-
 15 dimetilaminosulfonil)fenil]metileno rutenio (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*-
 20 pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (**Intermedio B1**) 4,0 g, 7,14 mmol). ¹H RMN (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).

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
 25 etanol (10 ml) se le añadió el 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 275,79 kPa (40 psi) durante una noche. Tras la 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]tetrahydro-1*H*-pirrolo[1,2-
 30 *c*][1,3]oxazol-3-ona (3,0 g, 5,34 mmol). ¹H RMN (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).

Etapla 5: A un vial de 40 ml en una caja de guantes se le 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 (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 *t*-butil éter y se lavó con una solución acuosa al 15% de NaCl. Los productos orgánicos se trataron con una resina eliminadora de metales y se concentró. 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 (Intermedio B3, 1,65 g, 2,71 mmol). MS ESI calc. para C₂₇H₂₅BF₉NO₄ [M + H]⁺ 610,2, observado 610,2.

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

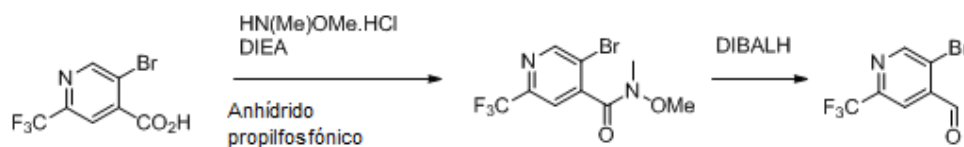
2-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)benzaldehído



En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,8 ml, 16,6 mmol) y 50 ml de THF. Se añadió mediante una jeringa BuLi (9,5 ml, 15,2 mmol, solución 1,6 M de hexano) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 15 min, el baño de hielo se reemplazó por un baño de hielo seco/éter. En 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 la refrigeración con un baño de hielo seco/acetona, esta solución se transfirió mediante una cánula al primer matraz rápidamente. Tras la finalización de la transferencia, se añadió inmediatamente DMF (2,1 ml, 27,6 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 10 more

minutos antes de dejarla calentar lentamente a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se interrumpió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 1:9 de EtOAc/hexano. Los extractos orgánicos se lavaron con 30 ml de una solución acuosa de NaHCO_3 , 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. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 10,50 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 1,4\text{ Hz}$, 1H), 7,75 (d, $J = 1,5\text{ Hz}$, 1H), 2,60 (s, 3H).

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



Etapla 1: A ácido 5-bromo-2-(trifluorometil)isonicotínico (20 g, 74,1 mmol), hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (10,84 g, 111 mmol) y DIPEA (38,8 ml, 222 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (53,4 ml, 89 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante un embudo de adición por goteo durante un periodo de 10 minutos. La reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró la cantidad a la mitad y se diluyó con EtOAc. El producto orgánico se repartió con NH_4Cl sat. y después con salmuera. El producto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se llevó a la siguiente etapa 5-bromo-N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxamida (21 g, 67,1 mmol) en forma de un aceite en bruto. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

Etapla 2: A 5-bromo-N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxamida (21 g, 67,1 mmol) en THF (200 ml) se le añadió DIBAL-H en tolueno (1 M, 73,8 ml, 73,8 mmol) a través de una jeringa a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó durante 40 minutos mientras se calentaba a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 capas se separaron y la capa orgánica se repartió con NaHCO_3 saturado y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La reacción bruta se purificó por cromatografía en columna para producir 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina-4-carbaldehído (13,1 g, 51,6 mmol). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 10,2 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

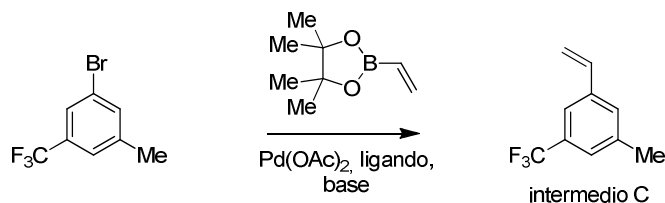
Tabla 1

Int.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta [M+H] ⁺ o ¹ H RMN
B4		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona	¹ H RMN (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>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-5,7a-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona	Calc. 529,0 y 527,0 observado 528,9 y 526,9 ¹ H RMN (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 (d, <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).
B6		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(2-bromo-5-fluorofenil)tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona	
B7		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona	Calc. 539,0 y 541,0 observado 538,9 y 540,9

B8		(1R,5S,7aS)-1-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-[5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]-5,7a-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	Calc. 539,0 y 537,0 observado 538,9 y 536,9
B9		(1R,5S,7aS)-1-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(3-bromo-6-cloropiridin-2-il)tetrahidro-1H-pirrolol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	Calc. 529,0 y 531,0 observado 529,0 y 531,0
B10		(1R,5S,7aS)-1-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(3-bromo-6-cloropiridin-2-il)-5,7a-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	Calc. 529,0 y 527,0 observado 529,0 y 527,0
B11		(1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)tetrahidropirrolol[1,2-c]oxazol-3(1H)-ona	¹ H NMR (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		(1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)fenil)tetrahidropirrolol[1,2-c]oxazol-3(1H)-ona	Calc. para 575,3 y 577,3, observado 575,9 y 577,9
B13		(1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(5-bromo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)tetrahidropirrolol[1,2-c]oxazol-3(1H)-ona	Calc. para 563,0 y 565,0 observado 563,1 y 565,1

B14		(1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,7a-dihidropirrol[1,2-c]oxazol-3(5H)-ona	Calc. para 517,0 observado 516,8
B15		(1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(3-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,2-tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-3(1H)-ona	Calc. para 519,0 observado 519

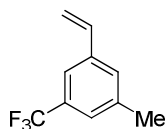
Esquema C



5

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

10



Intermedio C

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

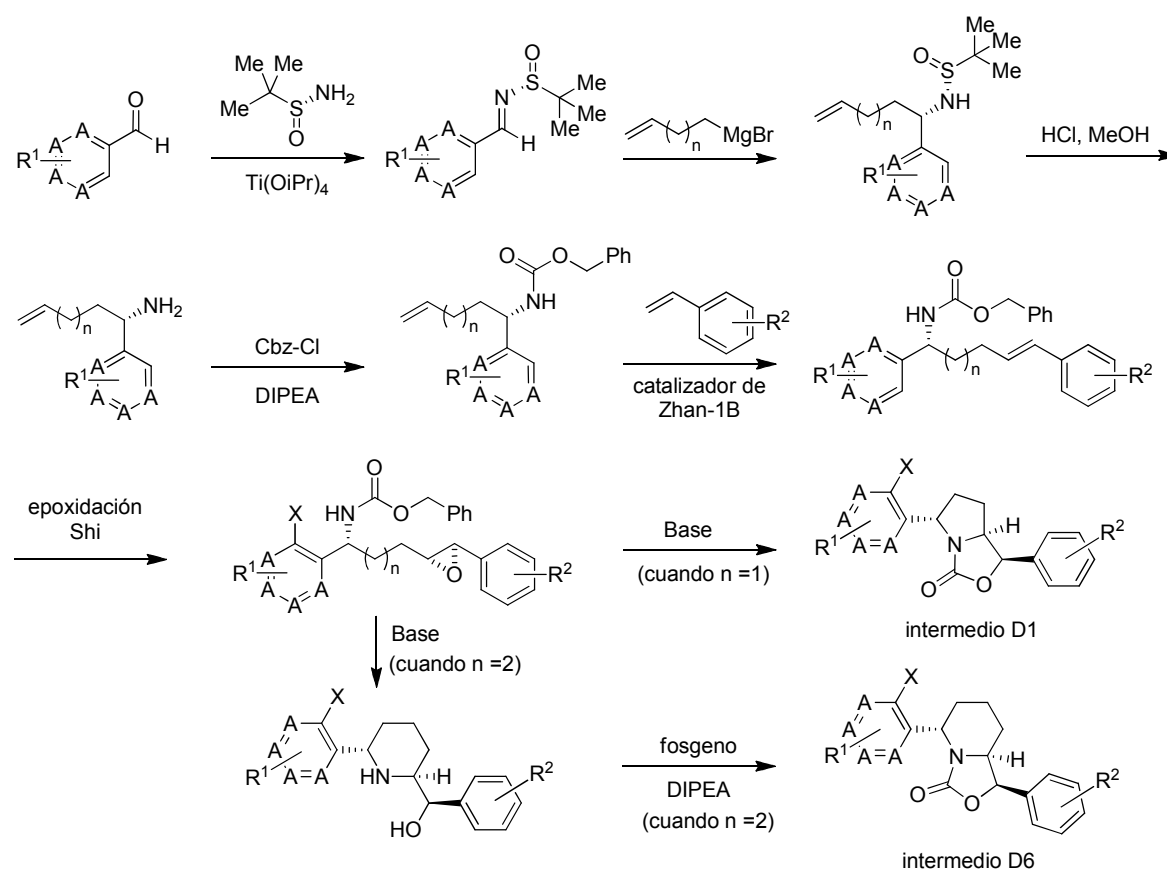
15

A 1-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)benceno (500 mg, 2,51 mmol) se le añadieron 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 después se diluyó con acetato de etilo y agua. El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico,

20

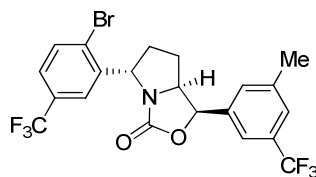
se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa para producir 1-etenil-3-metil-5-(trifluorometil)benceno (300 mg, 1,61 mmol). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,85 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 2,43 (s, 1H).

5

Esquema D

La síntesis del Intermedio D es a partir de un aldehído conocido o preparado que
 10 está condensado con un auxiliar de sulfinamida quiral. La reacción con un reactivo de Grignard
 preparado y la posterior desprotección produce una amina bencílico enantioenriquecida. La
 protección de la amina y la metátesis cruzada con un estireno conocido o preparado proporciona
 la olefina precursora para la epoxidación Shi (Shi et al, Chem. Rev., **2008**, 108, 3958-3987). La
 ciclación medida por base proporciona el Intermedio D con alta diastereoselectividad.

15



Intermedio D1

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

Etapla 1: A un MFR de a 250 ml se le añadió (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (3,16 g, 26,1 mmol), 2-bromo-5-trifluorobenzaldehído (6,0 g, 23,7 mmol) y THF (20 ml). Se añadió gota a gota etóxido de titanio (IV) (10,8 g, 47,4 mmol) mediante una
 10 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). El producto orgánico se agitó con salmuera durante 15 min y se filtró para retirar los sólidos. El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró antes de la purificación por cromatografía en columna para producir *N*-{(E)-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]metilideno}-2-metilpropano-2-
 15 sulfinamida (8,0 g, 22,5 mmol) en forma de un sólido cristalino incoloro. ¹H RMN (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).

Etapla 2: A un MFR de tres bocas de 100 ml equipado con una barra de agitación y un condensador se le añadieron en pequeños incrementos Mg (exceso), yodo catalítico, THF
 20 (20 ml), seguido de 4-bromobut-1-eno (4,55 g, 33,7 mmol). 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 MFR de 250 ml con *N*-{(E)-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]metilideno}-2-metilpropano-2-sulfinamida (8,0 g, 22,5 mmol) en THF (100 ml). Tras la finalización, la reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se repartió con
 25 acetato de etilo. El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir *N*-{(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida (6,0 g, 14,6 mmol). ¹H RMN (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).

Etapla 3: A *N*-{(1*S*)-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 le 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

5 hidróxido potásico acuoso al 10%. El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró. (1*S*)-1-[2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-amina (4,4 g, 14,3 mmol) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS ESI calc. para C₁₂H₁₄BrF₃N [M + H]⁺ 308,0 y 310,0, observado 308,0 y 310,0.

Etapla 4: A DIPEA (7,48 ml, 42,8 mmol) y (1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-amina (4,4 g, 14,3 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió

10 cloroformiato de bencilo a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con agua. El producto orgánico se lavó con KOH acuoso al 10% y el producto acuoso se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y después se purificaron por cromatografía en

15 columna para producir {(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-1-il}carbamato de bencilo (5,8 g, 13,1 mmol). ¹H RMN (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).

Etapla 5: A un MFR de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se le

20 añadieron {(1*S*)-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-ilideno[2-(*i*-propoxi)-5-(*N,N*-dimetilaminosulfonil)fenil]metileno-rutenio (II) (41 mg, 0,57 mmol) (catalizador de Zhan-1B)

25 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). ¹H RMN (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,

30 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Etapla 6: A un MFR de 250 ml se le añadió hidrógeno sulfato 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 se le añadió tetrahidrato sódico decahidrato (318 mg, 0,833 mmol) en una solución acuosa de sal disódica del ácido etilendiaminatetraacético dihidrato (0,4 mM, 7 ml) a 0 °C. A la reacción se le añadieron simultáneamente una solución de carbonato potásico (1,51 g, 8,33 mmol) en agua (7 ml) y una
 5 solución de OXONE® (1,54 g, 2,50 mmol) en una sal disódica del ácido etilendiaminatetraacético dihidrato acuosa (0,4 mM, 7 ml) a 0 °C durante el transcurso de dos horas. Se añadió una solución más 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). El producto orgánico se concentró y se purificó por
 10 cromatografía en columna para producir [(1*S*)-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). ¹H RMN (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).

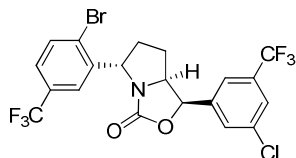
15 **Etapla 7:** A [(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-3-{(2*R*,3*R*)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]oxiran-2-il}propil]carbamato de bencilo (100 mg, 0,162 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió LiHMDS (1,0 M, 0,324 ml, 0,324 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa para producir (1*R*,5*S*,7*aS*)-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-1-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-
 20 ona (75 mg, 0,148 mmol). ¹H RMN (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).

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

Tabla 2

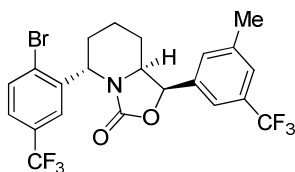
Int,	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta [M+H] ⁺ o ¹ H RMN
			¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,75 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).
D2		(1R,5S,7aS)-5-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fe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

D5



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

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ7,73 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).



Intermedio D6

5

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

Etapla 1: A un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con una barra de agitación y un condensador se le añadieron 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 MFR de 250 ml con *N*-{(E)-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]metilideno}-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,3 g, 6,5 mmol) en THF (20 ml). Tras la finalización, la reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se repartió con acetato de etilo. El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir *N*-{(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 3,5 mmol). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ7,71 (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).

Etapla 2: A *N*-{(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 3,5 mmol) se le 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 hidróxido potásico acuoso al 10%. El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró. (1*S*)-1-[2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-amina (1,11 g, 3,45 mmol) se llevó a la siguiente etapa sin
 5 purificación adicional. MS ESI calc. para C₁₃H₁₆BrF₃N [M + H]⁺ 322,0 y 324,0, observado 322,2 y 324,2.

Etapa 3: A DIPEA (1,81 ml, 10,3 mmol) y (1*S*)-1-[2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-amina (1,11 g, 3,45 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se
 10 interrumpió con agua. El producto orgánico se lavó con KOH acuoso al 10% y el producto acuoso se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y después se purificaron por cromatografía en columna para dar {(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-il}carbamato de bencilo (1,5 g, 3,29 mmol). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,39-7,29 (a, 6H),
 15 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).

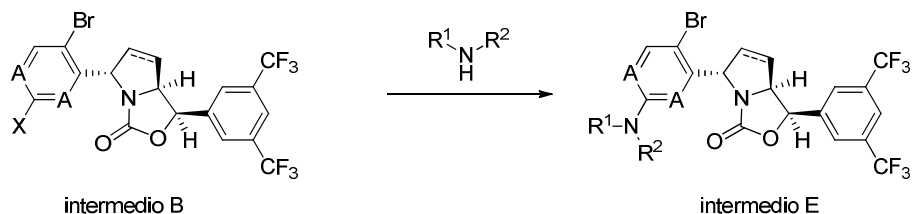
Etapa 4: A un MFR de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se le añadieron {(1*S*)-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-il}carbamato de bencilo (1,5 g, 3,29 mmol), 1-etenil-3,5-bis(trifluorometil)benceno (1,58 g, 6,57 mmol) y diclorometano (10
 20 ml). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió dicloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno[2-(*i*-propoxi)-5-(*N,N*-dimetilaminosulfonil)fenil]metileno rutenio (II) (41 mg, 0,57 mmol) antes del calentamiento 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,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). ¹H RMN (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).

Etapa 5: A un MFR de 250 ml se le añadieron hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (97 mg, 0,284 mmol), D-Epoxona (370 mg, 1,43 mmol), {(1*R,5E*)-6-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-il}carbamato de bencilo
 30 (1,9 g, 2,84 mmol) seguido de MeCN (15 ml) y EtOAc (20 ml). A la reacción se le añadió tetraborato sódico decahidrato (1,08 g, 2,84 mmol) en una solución acuosa de sal disódica del ácido etilendiaminatetraacético (0,4 mM, 7 ml) a 0 °C. A la reacción se le añadieron

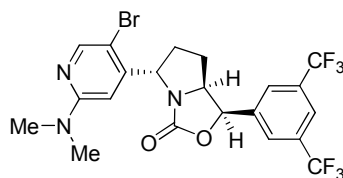
simultáneamente una solución de carbonato potásico (3,93 g, 28,4 mmol) en agua (25 ml) y una solución de OXONE® (5,24 g, 8,53 mmol) en una sal disódica del ácido etilendiaminatetraacético dihidrato acuoso (0,4 mM, 25 ml) a 0 °C durante el transcurso de dos horas. Se añadió una solución más de D-Epoxona (370 mg, 1,43 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). El producto orgánico se concentró para producir un sólido de color blanco que se sometió de nuevo al procedimiento de reacción. Se aisló {(1*S*)-4-[(2*S*,3*S*)-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) por cromatografía en columna. ¹H RMN (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).

Etapa 6: A {(1*S*)-4-[(2*S*,3*S*)-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 le 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. El producto orgánico 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]{(2*S*,6*S*)-6-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]piperidin-2-il} metanol (280 mg, 0,509 mmol). ¹H RMN (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).

Etapa 7: A (*R*)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]{(2*S*,6*S*)-6-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]piperidin-2-il} metanol (280 mg, 0,509 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron DIPEA (0,9 ml, 0,509 mmol) y fosgeno (252 mg, 0,509 mmol). La mezcla de reacción se agitó 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). El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró antes de la purificación por TLC preparativa para producir (1*R*,5*S*,8*aS*)-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 calc. para C₂₂H₁₆BrF₉NO₂ [M + H]⁺ 576,0 y 578,0, observado 576,1 y 578,1.

Esquema E

- 5 La preparación del Intermedio E se realiza a través de desplazamiento de un Intermedio B/D apropiadamente funcionalizado mediante una amina disponible en el mercado.



10

Intermedio E1

(1*R*,5*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

15

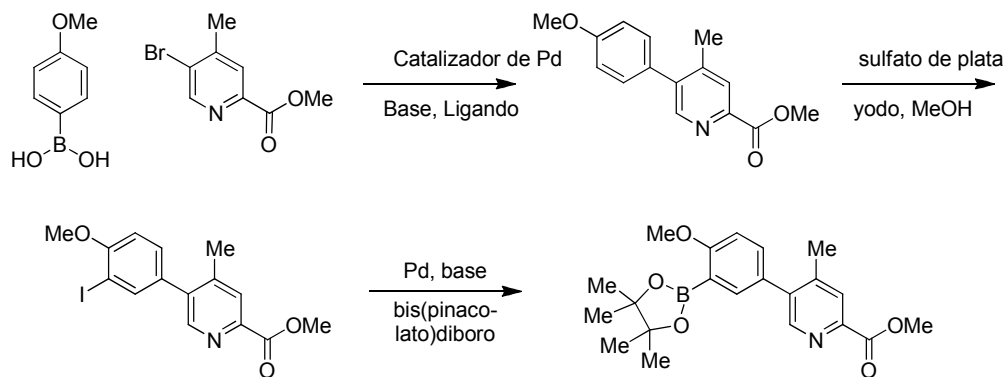
Al Intermedio B3 (130 mg, 0,245 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió dimetilamina (2,0 M, 3,7 ml, 7,4 mmol). El sistema se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C mediante radiación de microondas durante 1 hora. Después, la reacción se purificó directamente por HPLC para producir (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[5-bromo-2-(dimetilamino)piridin-4-il]tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (80 mg, 0,149 mmol). MS ESI calc. para C₂₁H₁₉BrF₆N₃O₂ [M + H]⁺ 538,0 y 540,0, observado 538,0 y 540,0.

20

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

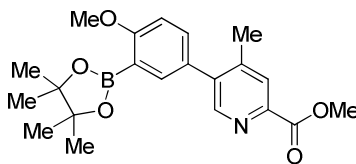
Tabla 3				
Int.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta [M+H] ⁺	
E2		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)piridin-2-il]tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>][1,3]oxazol-3-ona	Calc. 538,1 y 540,1, observado 538,0 y 540,0	
E3		(1 <i>R</i>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

Esquema F



5

La preparación del Intermedio F comienza con un acoplamiento de Suzuki de los materiales de partida disponibles en el mercado. Una yodación seguida de una boración de Miyaura produce el Intermedio de éster borónico deseado F.



Intermedio F

5-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-metilpiridina-2-carboxilato de metilo

5

Etap 1: A una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-4-metilpiridina-2-carboxílico (2,207 g, 9,59 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (1,604 g, 10,55 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (0,313 g, 0,480 mmol) en THF (30 ml) se le 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, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna para producir 5-(4-metoxifenil)-4-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (2,47 g, 9,59 mmol) en forma de un sólido de color rosa. MS ESI calc. para C₁₅H₁₆NO₃ [M + H]⁺ 258,1, observado 258,1.

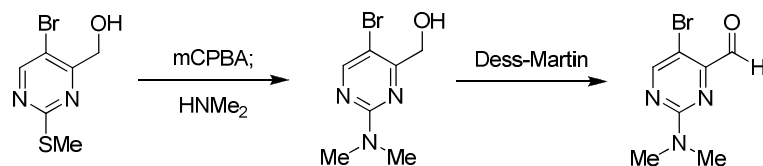
Etap 2: Una suspensión de yodo (2,45 g, 9,66 mmol), sulfato de plata (3,01 g, 9,66 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-4-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (2,47 g, 9,59 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después, se calentó a 36 °C durante 4 horas y después a temperatura ambiente durante 16 horas más. Se añadió más cantidad de yodo (0,8 g, 3,15 mmol) y sulfato de plata (1 g, 3,2 mmol) y la reacción se calentó a 36 °C durante 3 horas. Los volátiles se retiraron y la reacción se diluyó con acetato de etilo y tiosulfato sódico acuoso. El producto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para producir 5-(3-yodo-4-metoxifenil)-4-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (2,35 g, 6,12 mmol) en forma de un sólido de color blanco. MS ESI calc. para C₁₅H₁₅INO₃ [M + H]⁺ 384,0, observado 384,0.

Etap 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-metilpiridina-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. El producto orgánico se lavó con salmuera, 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-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (1,73 g, 4,51 mmol). MS ESI calc. para $C_{21}H_{26}BNO_5$ [M + H]⁺ 384,2, observado 384,2.

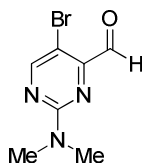
Esquema G

5



La preparación del Intermedio G se realizó con oxidación de un sulfuro de metilo seguido de desplazamiento con dimetilamina. La oxidación posterior del alcohol produce el Intermedio de aldehído G.

10



Intermedio G

5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidina-4-carbaldehído

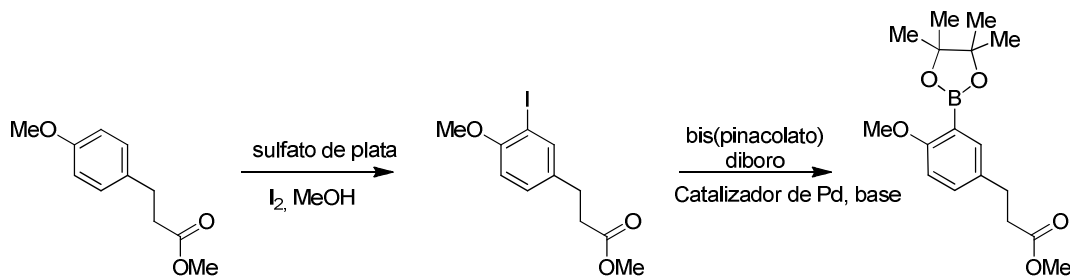
15

Etapla 1: A [5-bromo-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]metanol (20 g, 85 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió en porciones *m*-CPBA (41,9 g, 187 mmol) 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 más cantidad de dimetilamina (2,0 M, 40 ml, 80 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Los volátiles se retiraron y el aceite en bruto se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y después con salmuera, 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 llevó a la siguiente etapa en forma de un aceite en bruto. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,22 (s, 6H).

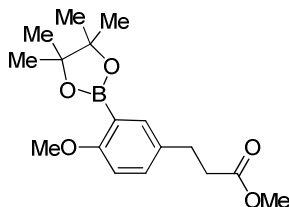
20

Etapla 2: A [5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metanol (19 g, 82 mmol) en DCM (10 ml) se le 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 la purificación por cromatografía en columna para producir 5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidina-4-carbaldehído (10 g, 43,5 mmol). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 3,24 (s, 6H).

25

Esquema H

El Intermedio H se preparó a través de yodación y la posterior boración de
 5 Miyaura a partir de materiales de partida disponibles en el mercado.

**Intermedio H**

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

10

Etapa 1: Un MFR de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un burbujeador de nitrógeno se cargó con éster metílico del ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico (100 g, 515 mmol), sulfato de plata (161 g, 515 mmol) y 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). El producto orgánico se lavó con agua, NaHSO₃ ac. saturado (50 ml) y salmuera (50 ml) antes del secado sobre Na₂SO₄, la filtración y la concentración 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 calc. para C₁₁H₁₄IO₃ [M + H]⁺ 321,0, observado 321,0.

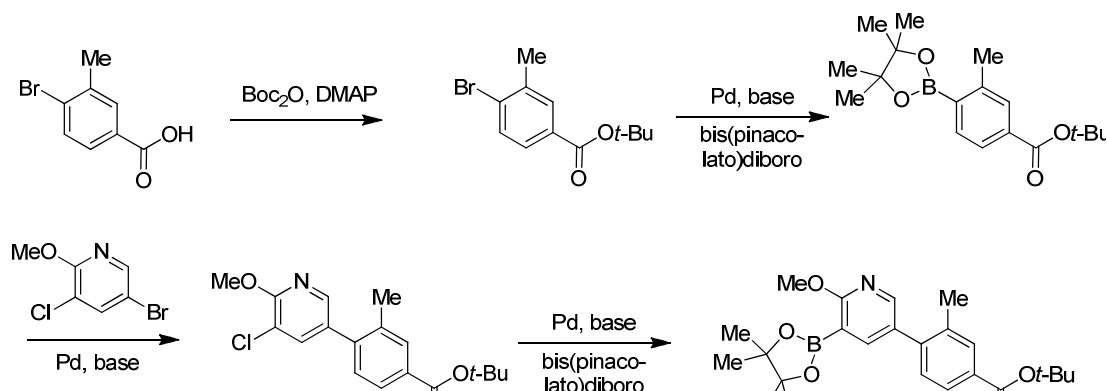
Etapa 2: Un MFR de 3 bocas y 12 l equipado con un agitador mecánicos, un termómetro, un burbujeador de nitrógeno, un condensador y un embudo de adición se cargó con 3-(3-yodo-4-metoxifenil)propanoato de metilo (155 g, 484 mmol), bis(pinacolato)diboro (154 g, 605 mmol) y acetato potásico (95 g, 48,4 mmol) en DMSO (3 l) y dioxano (0,9 l). El sistema se

25

desgasificó tres veces con gas nitrógeno antes de la adición del aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (39,5 g, 48,4 mmol). El sistema se desgasificó tres veces y después 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 después con salmuera. El producto orgánico 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 calc. para C₁₇H₂₆BO₅ [M + H]⁺ 321,2, observado 321,2.

10

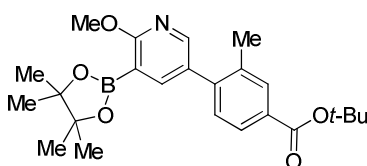
Esquema I



15

La preparación del Intermedio I comienza con la formación de un éster *tert*-butílico que después se somete a un acoplamiento de Miyaura para obtener el éster borónico correspondiente. El acoplamiento de Suzuki con una 5-bromo-3-cloro-2-metoxipiridina disponible en el mercado produce el cloruro acoplado. Un segundo acoplamiento de Miyaura proporciona el Intermedio de éster borónico I deseado.

20



Intermedio I

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

Etapa 1: A un MFR de 250 ml se le añadieron ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (10 g, 46,5 mmol), DMAP (8,52 g, 69,8 mmol) y alcohol terc-butílico (100 ml). A la solución se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (12,96 ml, 55,8 mmol) mediante una jeringa, lo que

5 provocó un burbujeo vigoroso, espuma y la pérdida de algo de material. La mezcla de reacción restante se calentó a 70 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los 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 KOH acuoso al 5% (200 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico,

10 se filtraron y se concentraron antes de la purificación por cromatografía en columna. Se aisló 4-bromo-3-metilbenzoato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (7,2 g, 26,6 mmol). ¹H RMN (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).

Etapa 2: A un MFR de 250 ml se le añadieron dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-

15 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, se diluyó con acetato de etilo:hexanos (1:9, 120 ml) y después se lavó secuencialmente con agua (150 ml) y después con

20 salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron antes de la purificación por cromatografía en columna. Se aisló 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *terc*-butilo en forma de un sólido cristalino (6,6 g, 14,5 mmol). El análisis por ¹H RMN indicó que era puro aproximadamente al 70%. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,8 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,39 (s, 12H).

Etapa 3: A un MFR de 250 ml se le añadieron 5-bromo-3-cloro-2-metoxipiridina

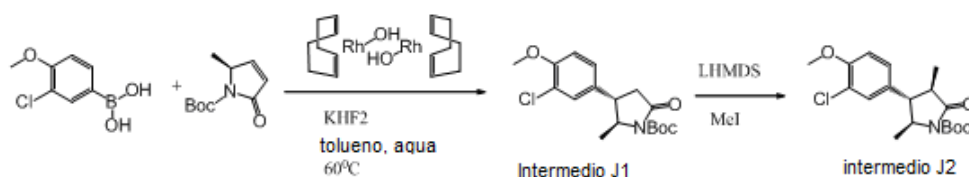
(1,5 g), fosfato potásico tribásico (2,86 g, 13,5 mmol), aducto de

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) 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

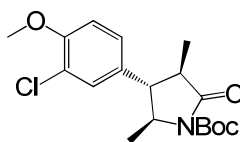
30 reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para producir 4-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo (2,0 g, 5,99 mmol). MS ESI calc. para C₁₈H₂₁ClNO₃ [M + H]⁺ 334,1, observado 334,0.

Etapa 4: A un MFR de 250 ml se le añadieron 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 anhidro (50 ml). El sistema se evacuó, se cargó de nuevo 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 calc. para C₂₄H₃₃BNO₅ [M + H]⁺ 426,2, observado 426,0.

Esquema J



El Intermedio J1 se sintetizó mediante adición de Michael catalizada con rodio de ácidos borónicos apropiados para el 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 una base fuerte seguido de inmovilización del enolato generado *in situ* con MeI proporcionó el 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.



Intermedio J2

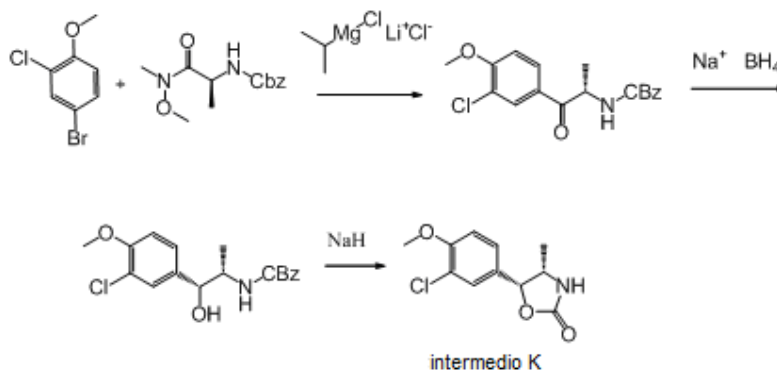
3-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,3*S*,4*R*)-*terc*-butilo

Etapa 1: A un MFR de 100 ml se le 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 hidroxí(ciclooctadieno)rodio Rodio (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. Después, 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 salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30%/Hexano para dar 3-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-metil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de (2S,3S)-terc-butilo (intermedio J1, 0,85 g) en forma de un sólido cristalino de color blanco. ¹H RMN (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-oxopirrolidina-1-carboxilato de (2S,3S)-terc-butilo (intermedio J1, 0,85 g, 2,5 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiHMDS (2,5 ml, 2,5 mmol) a -78 °C. Después de 30 min, 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 después 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 capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30%/Hexano para dar 3-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de (2S,3S,4R)-terc-butilo (intermedio J2, 0,55 g, rendimiento del 62%) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (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



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-il)carbamato de (S)-bencilo (3,79 g, 14,22 mmol) en THF

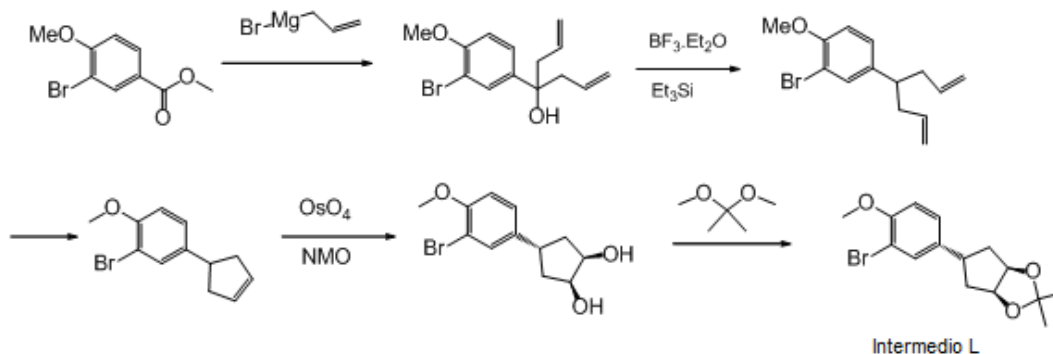
(33,9 ml) se enfrió a -20 °C con hielo seco/acetona. A esta solución se le añadió gota a gota un complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (22,9 ml, 29,8 mmol) a -20 °C en una atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C y se vertió lentamente en una mezcla agitada de hielo picado y 30 ml de HCl 1 N. La mezcla resultante se diluyó con 30 ml de salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100% 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. ¹H RMN (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 le añadió NaBH₄ (0,139 g, 3,68 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. La reacción se interrumpió con una solución ac. saturada de NH₄Cl (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 40% en hexano para dar dos isómeros. El isómero principal es ((1R,2S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de bencilo (0,41 g). ¹H RMN (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 le 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. Después, se inactivó con HCl 1 N (1,5 ml). Esta mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso sat., agua y salmuera. 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 (intermedio K, 0,13 g). ¹H RMN (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).

30

Esquema L



Intermedio L

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

5

Etapla 1: En un MFR 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 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Se inactivó mediante la adición de 50 ml de NH₄Cl sat. a 0 °C y 100 ml de agua. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los productos orgánicos se lavaron con 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 4-(3-bromo-4-metoxifenil)hepta-1,6-

15

Etapla 2: En un MFR 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 mediante una jeringa BF₃·Et₂O (2,275 ml, 17,95 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y después se dejó calentar brevemente a 0 °C. 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 salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10%/Hexano para dar 2-bromo-4-(hepta-1,6-dien-4-il)-1-metoxibenceno (3,6 g) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (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).

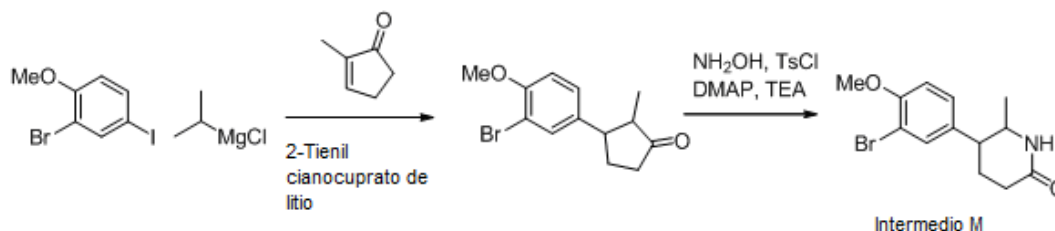
25

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 le añadió catalizador de Zhan (47 mg). La mezcla se lavó abundantemente con N₂ y se calentó a reflujo 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/isohehexano para dar 2-bromo-4-(ciclopent-3-en-1-il)-1-metoxibenceno (1,9 g) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (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).

Etapa 4: En un MFR 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. Los volátiles se retiraron. El material en bruto se disolvió en 100 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml de agua. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 80% en hexano para dar 4-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopentano-1,2-diol (1,7 g) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (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).

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 le añadió 2,2-dimetoxipropano (2,56 ml, 20,90 mmol) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de ácido metanosulfónico (0,167 g, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío. Al residuo se le añadió NaHCO₃ acuoso, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 15% en hexano para dar el intermedio L (1,7 g) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (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).

Esquema M



El 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.

5

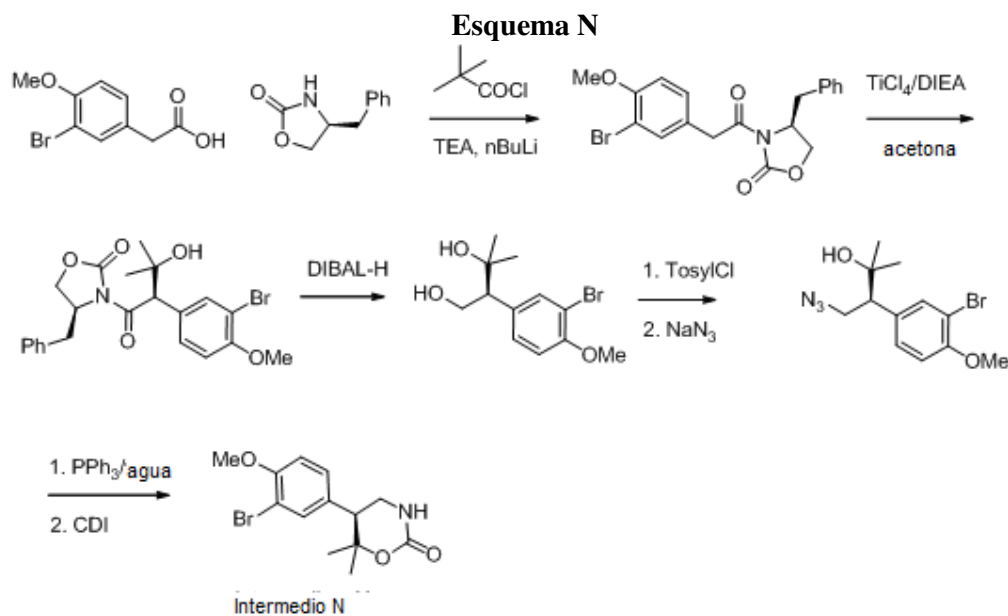
Intermedio M

5-(3-bromo-4-metoxifenil)-6-metilpiperidin-2-ona

Etapa 1: En un MFR de 100 ml se añadieron 2-bromo-4-yodo-1-metoxibenceno (0,59 g, 1,87 mmol) y 10 ml de THF. Se añadió iPrMgCl (0,94 ml, 1,89 mmol, solución 2 M de THF) a 0 °C mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución de 2-tienil 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, 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 HCl 1 N, y después con 20 ml de salmuera. Los productos orgánicos 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 en forma de una mezcla de dos diastereómeros en una relación 1,6:1. ¹H RMN 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). ¹H RMN 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).

Etapa 2: En 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. Los volátiles se retiraron y el residuo resultante se diluyó con 20 ml de EtOAc, se lavó con 20 ml de una solución acuosa sat. de Na₂CO₃, y después 10 ml de salmuera. 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 le añadieron tosil-Cl (109 mg, 0,57 mmol), DMAP (catalítico) y TEA (0,13 ml, 0,95 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 2 h. Los volátiles se retiraron. Al material restante se le añadió ácido acético (3,0 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a

ta durante una noche. Los volátiles se retiraron. El material en bruto se diluyó con 20 ml de EtOAc, se lavó con 20 ml de una solución acuosa sat. de Na_2CO_3 , y después con 10 ml de salmuera. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con disolventes de gradiente de acetonitrilo/agua (modificado con TFA al 0,05%) para dar 72 mg de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilciclopentanona (intermedio M) en forma de una mezcla de isómeros cis y trans. MS ESI calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 298,0 y 300,20, observado 298,1 y 300,1.



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 le añadió TEA (3,13 ml, 22,44 mmol), y después cloruro de pivaloilo (2,64 ml, 21,42 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se reemplazó el baño de hielo por un baño de hielo seco-acetona. En un matraz de fondo redondo separado se le añadieron (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (3,62 g, 20,4 mmol) y 50 ml de THF. A esta solución se le añadió gota a gota n-BuLi (12,8 ml, 20,4 mmol, 1,6 M en hexano) mediante una jeringa a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó -78 °C durante 5 min. Esta solución se transfirió al matraz anterior a través de una transferencia por cánula. Después de la transferencia, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar hasta la t.a. Se inactivó mediante la adición de 100 ml de salmuera y 100 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con 200 ml de EtOAc al 30% en hexano. Los extractos orgánicos se secaron

sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna rellena previamente de gel de sílice Combiflash eluyendo con EtOAc del 5% al 35% en hexano para dar 5,7 g del producto deseado en forma de un material incoloro viscoso. ¹H RMN (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. En 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 1 M de DCM) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 5 min, se añadió mediante una jeringa DIEA (0,45 ml, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió acetona (0,27 ml, 3,71 mmol) seguido de más cantidad de TiCl₄ (2,6 ml, 2,6 mmol, solución 1 M de DCM). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se inactivó mediante la adición de 80 ml de una solución acuosa sat. de NH₄Cl. La mezcla de reacción resultante se extrajo con 120 ml de EtOAc/hexano (1:1). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna rellena previamente de gel de sílice Combiflash, eluyendo con EtOAc del 5% al 40% en hexano para dar 1,1 g del producto deseado en forma de un material viscoso. ¹H RMN (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 le añadió mediante una jeringa una solución de DIBAL-H (3,5 ml, 3,50 mmol, solución 1 M de tolueno) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 20 min, se añadió más cantidad de DIBAL-H (1,0 ml, 1,0 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 10 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de EtOAc y después 10 ml de HCl 3 N. Después de agitar a 0 °C durante 15 min, la reacción se diluyó con 30 ml de EtOAc/hexano (1:1) y 30 ml de agua. Las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con 20 ml de una solución acuosa al 10% de KOH, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna rellena previamente Combiflash y se eluyó con EtOAc del 5% al 40% en hexano para dar 185 mg de un material viscoso. La RMN indicó que es una mezcla del producto deseado y el auxiliar quiral. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) □: 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 le 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 de un producto de tosilato. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) □: 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, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

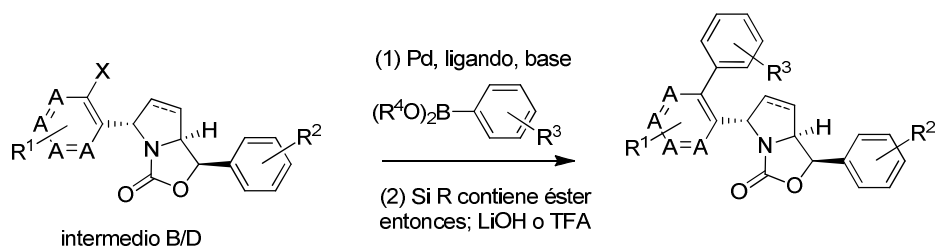
Etapa 5: A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-(3-bromo-4-metoxifenil)-3-hidroxi-3-metilbutilo (58 mg, 0,13 mmol) en 2 ml de DMF se le añadió NaN₃ (34 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante una noche y después se diluyó con 10 ml de EtOAc/hexano (1:1) y 10 ml de agua. Las capas se separaron. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna rellena previamente de gel de sílice Combiflash, eluyendo con hexano-EtOAc al 40% en hexano para dar 38 mg del producto deseado. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) □: 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: En 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 le añadieron PPh₃ (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. Los volátiles se retiraron al vacío. Al residuo se le 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. Después se diluyó con 10 ml de NH₄Cl 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 rellena previamente de gel de sílice Combiflash que se eluyó con EtOAc para dar 30 mg del producto deseado (intermedio N). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) □: 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).

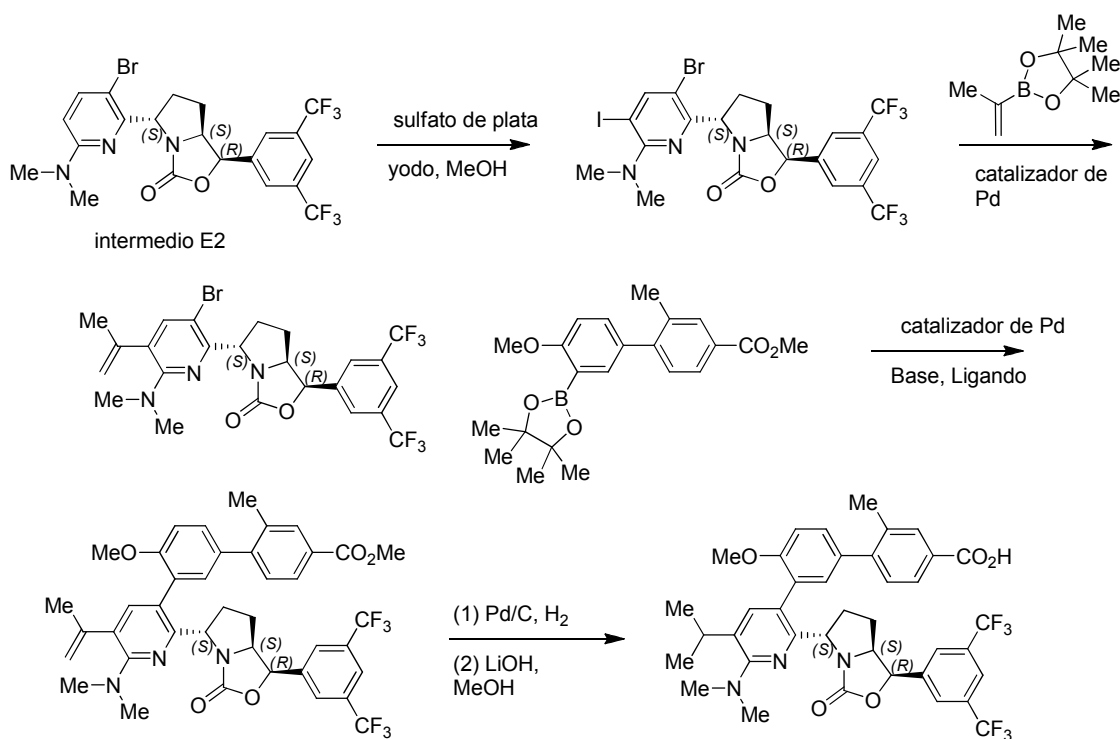
Ejemplos - Esquemas Sintéticos Generales

Los compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas generales representados a continuación. A continuación se muestra la síntesis de ejemplos representativos. Los materiales de partida en los esquemas están disponibles en el mercado o se sintetizan fácilmente por un experto en la técnica.

Los esquemas y ejemplos son ilustrativos y no pretenden limitar la invención.

Esquema 1

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

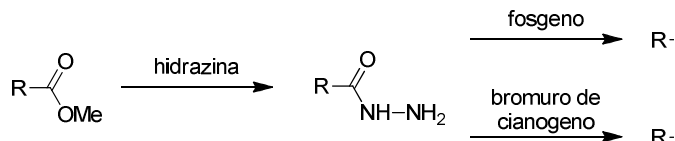
Esquema 2

De acuerdo con el Esquema 2, el 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 la estructura del carbono de la molécula. Una reducción y una saponificación proporcionan un compuesto de la fórmula general (I).

5

Esquema 3

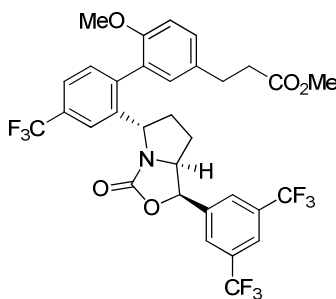


De acuerdo con el Esquema 3, un compuesto de la fórmula general (I) que
 10 contiene un resto éster puede transformarse adicionalmente en un grupo 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona o un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-amina a través de una secuencia de dos etapas.

Ejemplos

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

Ejemplo 1



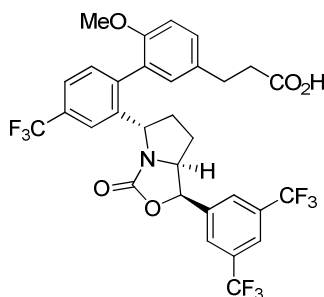
20 3-[2'-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahydro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il}-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanoato de metilo (Esquema 1)

Al Intermedio B2 (30 mg, 0,044 mmol) se le 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) (Intermedio H), acetato de
 25 paladio (II) (1,2 mg, 5,34 μ mol) 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). El producto orgánico 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'-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-

5 bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanoato de metilo (27 mg, 0,04 mmol). El análisis por ¹H RMN indicó que este compuesto existe en forma de un par de rotámeros en una proporción 1,2:1. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 secundario), 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 calc. para C₃₂H₂₇F₉NO₅ [M + H]⁺ 676,2, observado 676,4, RTA (95% HS): 296 nM

15 Ejemplo 2



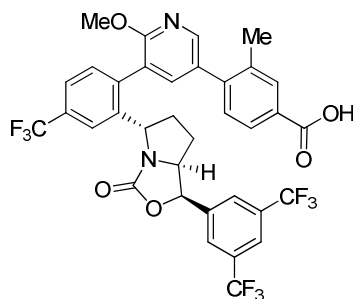
ácido 3-[2'-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanoico (Esquema 1)

20

A 3-[2'-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-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 le 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. Tras la finalización, la reacción se diluyó con agua (10 ml), y se añadió Na₂SO₃ sólido para interrumpir el peróxido de hidrógeno. La solución se acidificó con HCl acuoso (1 M) y se repartió con acetato de etilo (20 ml). El producto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró antes de la purificación por HPLC de fase

inversa para producir ácido 3-[2'-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il)-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanoico (9 mg, 0,014 mmol). El análisis por ¹H RMN indicó que este compuesto existe en forma de un par de rotámeros en una proporción de 3:1. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 calc. para C₃₁H₂₅F₉NO₅ [M + H]⁺ 662,2, observado 662,3, RTA (95% HS): 128 nM

Ejemplo 3



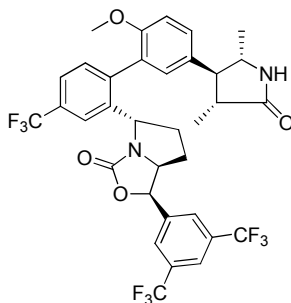
ácido 4-{5-[2-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-il}-3-metilbenzoico (Esquema 1)

Etapla 1: A una solución del Intermedio B2 (4,4 g, 7,83 mmol) en dioxano (50 ml) y agua (5 ml) se le añadieron el 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, 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*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-il}-3-metilbenzoato de *terc*-butilo (4,5 g, 5,77 mmol). MS ESI calc. para C₃₉H₃₃F₉N₂O₅ [M + H]⁺ 781,2, observado 781,2.

Etapla 2: A 4-{5-[2-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-il}-3-metilbenzoato

de *tert*-butilo (1 g, 1,28 mmol) se le añadió diclorometano:TFA (9:1, 10 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Tras la finalización, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió de nuevo en acetonitrilo para la purificación directa por HPLC de fase inversa para producir ácido 4-{5-[2-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-5-il]-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-il}-3-metilbenzoico (0,674 g, 0,931 mmol). El análisis por ¹H RMN indicó que este compuesto existe en forma de un par de rotámeros en una proporción 1,2:1. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 8,04 (m, 4H, un par de rotámeros), 7,90 (s, 1H), 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, 1H, 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 calc. para C₃₅H₂₆F₉N₂O₅ [M + H]⁺ 725,2, observado 725,0, RTA (95% HS): 53,18 nM

20 Ejemplo 4



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

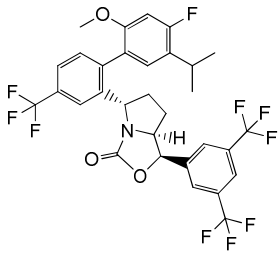
25

En un tubo para microondas de 10 ml se añadieron (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 (intermedio B3, 70 mg, 0,115

mmol), intermedio J2 (37 mg, 0,104 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2'4'6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (Xphos Precatalyst) (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, se cargó con N₂ y se calentó a 110 °C durante 3 h. Se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (3 ml). La mezcla se lavó con agua y salmuera y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa. La fracción de producto se concentró y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para dar el producto Boc-prottegido. Se disolvió en 0,5 ml de DCM y se trató con 1 ml de TFA a ta durante 10 min. Los 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 calc. para C₃₄H₂₉F₉N₂O₄ [M + H]⁺ 701,0, observado 701,2, RTA (HS al 95%): 398 nM.

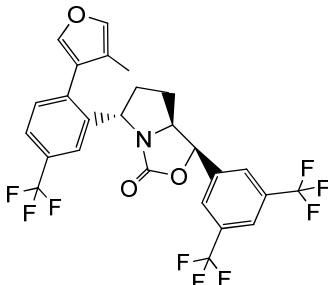
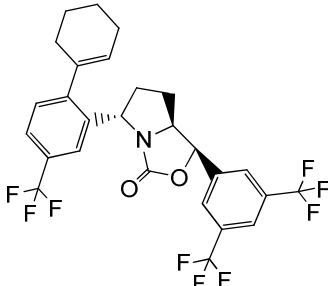
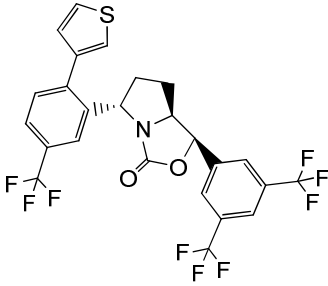
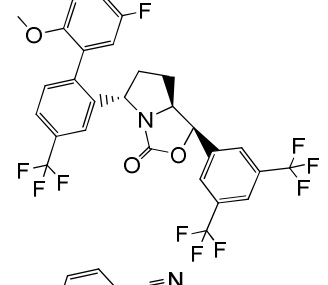
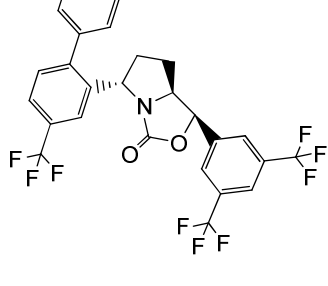
Los siguientes compuestos en la Tabla 4 se prepararon de acuerdo con el esquema general 1 usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, 2, 3 y 4, utilizando haluros o ácidos/ésteres borónicos disponibles en el mercado o conocidos. En la etapa 1, puede usarse el Intermedio B/D/E. En casos en los que esté presente un resto éster, puede realizarse saponificación o hidrólisis usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2 ó 3.

Tabla 4

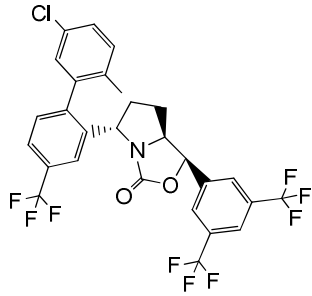
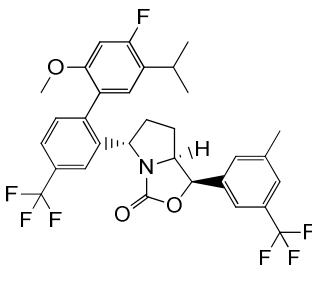
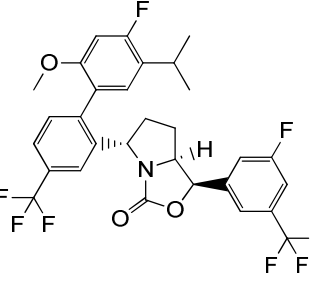
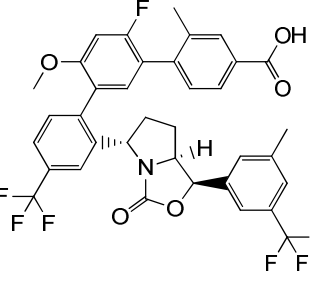
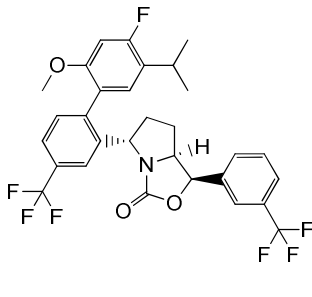
Ej	Estructura	Nombre IUPAC	CI ₅₀ (nM)	Masa Exacta [M+H] ⁺
5		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(1-metiletil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	84,92	Calc. 650,2, observad o 650,3

6		2"-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-6'-fluoro-4'-metoxi-2-metil-4"-(trifluorometil)-1,1':3',1"-terfenil-4-carboxilato de metilo	641	Calc. 756,2, observad o 756,4
7		ácido 2"-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-6'-fluoro-4'-metoxi-2-metil-4"-(trifluorometil)-1,1':3',1"-terfenil-4-carboxílico	53,7	Calc. 742,2, observad o 742,4
8		ácido trans-3-[2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]ciclobutanocarboxílico	96,54	Calc. 688,2, observad o 688,3
9		2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-carbonitrilo	224,2	Calc. 615,1, observad o 615,4
10		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)fenil} tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	371,4	Calc. 659,1, observad o 659,5

11		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	294,5	Calc. 625,1, observad o 625,3
12		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]tiofeno-3-carbonitrilo	266	Calc. 591,1, observad o 591,4
13		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2'-metoxi-5'-metil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	262,8	Calc. 604,2, observad o 604,5
14		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[5'-cloro-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	233,3	Calc. 624,1, observad o 624,5
15		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2'-cloro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	452,8	Calc. 594,1, observad o 594,3

16		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-(4-metilfuran-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	343,4	[M-H] ⁻ Calc. 562,1, observad o 562,3
17		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-ciclohex-1-en-1-il-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	73,63	Calc. 564,2, observad o 564,5
18		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-tiofen-3-il-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	102,8	[M-H] ⁻ Calc. 564,1, observad o 564,3
19		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[5'-fluoro-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	165,7	Calc. 608,1, observad o 608,4
20		2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-4'-(trifluorometil)bifenil-3-carbonitrilo	177,1	[M-H] ⁻ Calc. 583,4, observad o 583,4

21		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	316,3	Calc. 591,1, observad o 591,4
22		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-ciclopent-1-en-1-il-5-(trifluorometil)fenil]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	56,63	Calc. 550,1, observad o 550,4
23		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[5'-cloro-2'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	187,5	Calc. 612,1, observad o 612,5
24		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2-(4-metiltiofen-3-il)-5-(trifluorometil)fenil]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	122,2	[M-H] ⁻ Calc. 578,1, observad o 578,4
25		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2',5'-difluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	104,1	Calc. 596,1, observad o 596,3

26		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[5'-cloro-2'-metil-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	1223	Calc. 608,1, observad o 608,4
27		(1R,5S,7aS)-5-[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(1-metiletil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	133,5	Calc. 596,2, observad o 596,3
28		(1R,5S,7aS)-5-[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(1-metiletil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	261,5	Calc. 600,2, observad o 600,3
29		ácido 6'-fluoro-4'-metoxi-2-metil-2''-{(1R,5S,7aS)-1-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-4''-(trifluorometil)-1,1':3',1''-terfenil-4-carboxílico	44,65	Calc. 688,2, observad o 688,3
30		(1R,5S,7aS)-5-[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(1-metiletil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	189,9	Calc. 582,2, observad o 582,2

31		(1R,5S,7aS)-1-(3,5-diclorofenil)-5-[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(1-metiletil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	213,2	Calc. 582,1, observad o 582,1
32		(1R,5S,7aS)-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(1-metiletil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	147,7	Calc. 616,1, observad o 616,1
33		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{2-(dimetilamino)-5-[4-fluoro-2-metoxi-5-(1-metiletil)fenil]piridin-4-il}tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	108,2	Calc. 626,2, observad o 626,3
34		ácido 2''-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-4''-fluoro-4'-metoxi-2-metil-1,1':3',1''-terfenil-4-carboxílico	228,9	Calc. 674,2, observad o 674,4
35		ácido 3'-[4-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico	431,9	Calc. 701,2, observad o 701,2

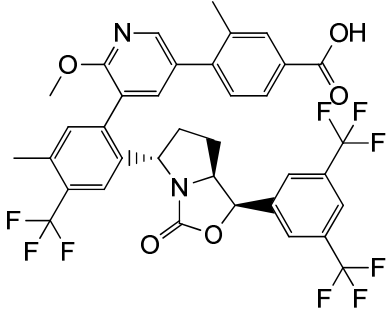
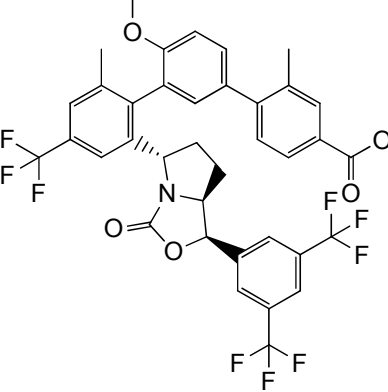
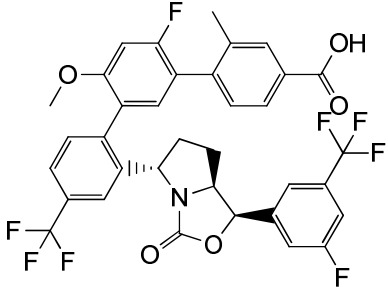
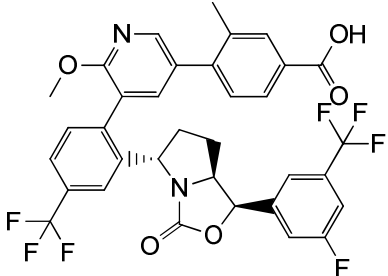
36		ácido 3'-[4-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-6-(dimetilamino)piridin-3-il]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico	275,6	Calc. 700,2, observad o 700,2
37		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[4,4'-difluoro-2'-metoxi-5'-(1-metiletil)bifenil-2-il]tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	474,5	Calc. 600,2, observad o 600,3
38		ácido 5-(2'-(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il)-4'-fluoro-6-metoxibifenil-3-il)-4-metilpiridina-2-carboxílico	1742	Calc. 675,2, observad o 675,4
39		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-(dimetilamino)piridin-3-il]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico	714	Calc. 700,2, observad o 700,4
40		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{6-(dimetilamino)-3-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]piridin-2-il}tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	889,9	Calc. 626,2, observad o 626,0

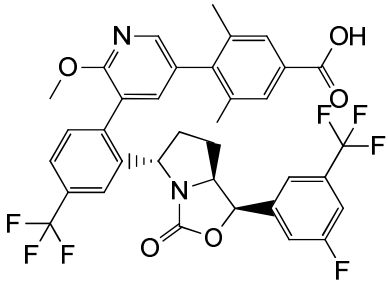
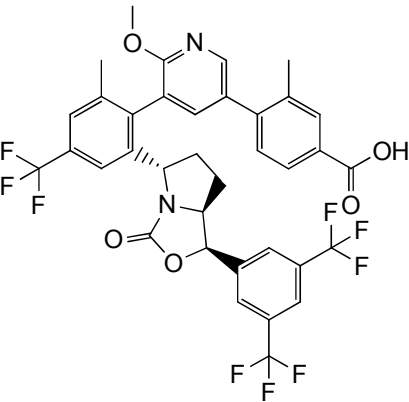
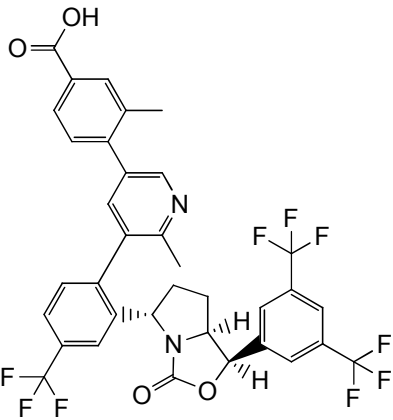
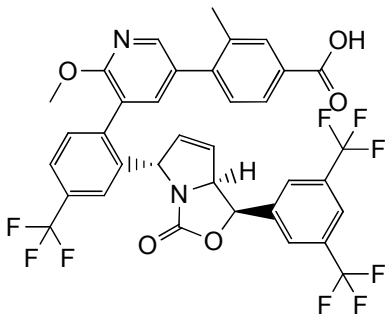
41		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{2-(dimetilamino)-5-[4-fluoro-2-metoxi-5-(1-metiletil)fenil]pirimidin-4-il}tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	1138	Calc. 627,2, observad o 672,2
42		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{2-(dimetilamino)-5-[4-fluoro-2-metoxi-5-(1-metiletil)fenil]piridin-4-il}tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	69,73	Calc. 626,2, observad o 626,5
43		(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(1-metiletil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]hexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-3-ona	1208	Calc. 664,2, observad o 664,3
44		ácido 2''-{(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxohexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-5-il}-6'-fluoro-4'-metoxi-2-metil-4''-(trifluorometil)-1,1':3',1''-terfenil-4-carboxílico	717,5	Calc. 756,2, observad o 756,3
45		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{2-[2-metoxi-5-(1-metiletil)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)fenil}tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	44,66	Calc. 633,2, observad o 633,4

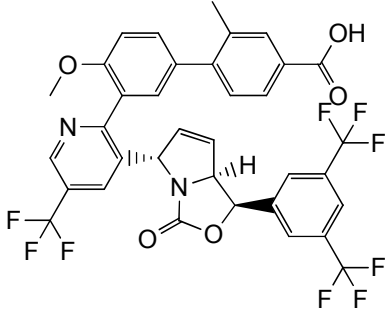
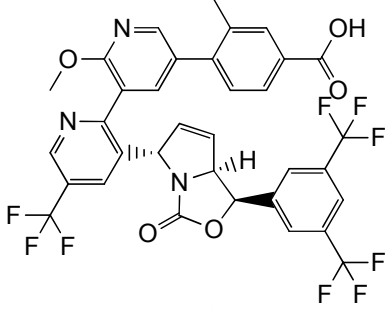
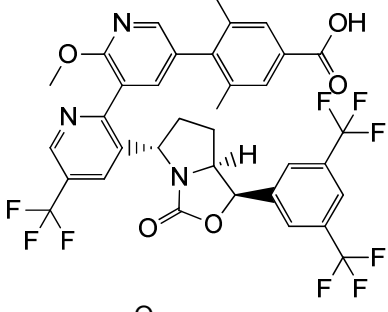
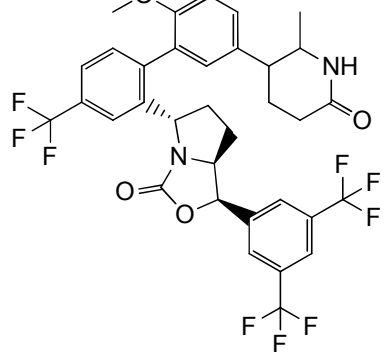
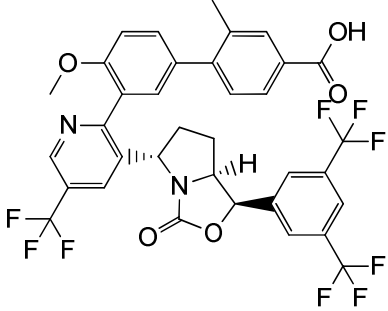
46		ácido 3-[2'-{(1R,5S,8aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxohexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-5-il}-4-fluoro-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanoico	1629	Calc. 694,2, observad o 694,2
47		ácido 3'-[2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-5,7a-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-6-(dimetilamino)piridin-3-il]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico	490,8	Calc. 698,2, observad o 698,3
48		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{2-(dimetilamino)-5-[4-fluoro-2-metoxi-5-(1-metiletil)fenil]pirimidin-4-il}-5,7a-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	694,7	Calc. 625,2, observad o 625,1
49		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{2-(dimetilamino)-5-[4-fluoro-2-metoxi-5-(1-metiletil)fenil]piridin-4-il}-5,7a-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	438,3	Calc. 624,2, observad o 624,5
50		ácido 2''-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-5,7a-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-6'-fluoro-4'-metoxi-2-metil-4''-(trifluorometil)-1,1':3',1''-terfenil-4-carboxílico	47,94	Calc. 740,1, observad o 740,5

51		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(1-metiletil)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-5,7a-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona Ácido 4-[6-metoxi-2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]ciclohexanocarboxílico	122	Calc. 648,2, observado 648,4
52		Ácido 5'-[4'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]ciclohexanocarboxílico	260	Calc. 662,0, observado 662,1
53		Ácido 5'-[4'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-2'-fluoro-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico	191	Calc. 743,0, Observado 743,5
54		Ácido 4-[4'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-2-metoxi-6'-(trifluorometil)-3,3'-bipiridin-5-il]-3-metilbenzoico	141	Calc. 726,0, Observado 726,4
55		Ácido 4-{6-metoxi-5-[2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il}-3-metilbenzoico	85	Calc. 671,0, Observado 671,2

56		Ácido 4-{5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-il}-3,5-dimetilbenzoico	47	Calc. 739,0, Observad 739,4
57		Ácido trans-4-[2'-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]ciclohexanocarboxílico	242	Calc. 716,0, Observad 716,5
58		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{5'-[(1s,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil]-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	418	Calc. 690,0, Observad 690,5
59		Ácido 2''-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il]-6'-fluoro-4'-metoxi-2,5''-dimetil-4''-(trifluorometil)-1,1':3',1''-terfenil-4-carboxílico	120	Calc. 756,0, Observad 756,1

60		Ácido 4-{5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-il}-3-metilbenzoico	106	Calc. 739,0, Observado 739,1
61		Ácido 2"-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il)-4'-metoxi-2,6"-dimetil-4"-(trifluorometil)-1,1':3',1"-terfenil-4-carboxílico	87	Calc. 738,0, Observado 738,2
62		Ácido 6'-fluoro-2"-((1R,5S,7aS)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il)-4'-metoxi-2-metil-4"-(trifluorometil)-1,1':3',1"-terfenil-4-carboxílico	172	Calc. 692,0, Observado 692,0
63		Ácido 4-{5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-il}-3-metilbenzoico	136	Calc. 675,0, Observado 675,0

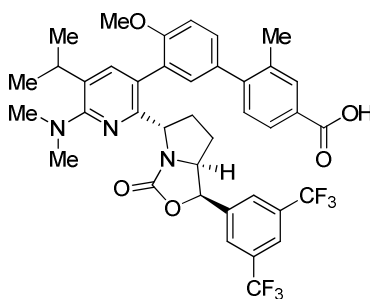
64		Ácido 4-{5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-il}-3,5-dimetilbenzoico	77	Calc. 689,0, Observado 689,2
65		Ácido 4-{5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il)-6-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-il}-3-metilbenzoico	124	Calc. 739,0, Observado 739,1
66		Ácido 4-{5-[2-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)fenil]-6-metilpiridin-3-il}-3-metilbenzoico	1292	Calc. 709,0, Observado 709,1
67		Ácido 4-(5-(2-((1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-oxo-1,3,5,7a-tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-5-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-metoxipiridin-3-il)-3-metilbenzoico	199	Calc. 723,2, Observado 723,1

68		Ácido 3'-((1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-oxo-1,3,5,7a-tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-5-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4'-metoxi-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico	424	Calc. 723,2, Observado 723,1
69		Ácido 4-(3-((1R,5S,7aS)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-oxo-1,3,5,7a-tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-5-il)-2'-metoxi-5-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-5'-il)-3-metilbenzoico	456	Calc. 724,1, Observado 724,1
70		Ácido 4-[3-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il)-2'-metoxi-5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-5'-il]-3,5-dimetilbenzoico	751	Calc. 740,0, Observado 740,3
71		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[2'-metoxi-5'-(2-metil-6-oxopiperidin-3-il)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	198	Calc. 701,0, Observado 701,1
72		Ácido 3'-[3-((1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-5-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico	427	Calc. 725,0, Observado 725,2

73		Ácido 4-[3-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-2'-metoxi-5-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-5'-il]-3-metilbenzoico	287	Calc. 726,0, Observado 726,2
74		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{5'-[(5S)-6,6-dimetil-2-oxo-1,3-oxazinan-5-il]-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	246	Calc. 717,0, Observado 717,0
75		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{2'-metoxi-5'-[(4S,5R)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	89	Calc. 689,0, Observado 689,2
76		(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-{2'-metoxi-5'-[(2S,3S)-2-metil-5-oxopirrolidin-3-il]-4-(trifluorometil)bifenil-2-il}tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	466	Calc. 687,0, Observado 686,9

77		Ácido 4-[2'-{(1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5-il}-2-metoxi-6'-(trifluorometil)-3,3'-bipiridin-5-il]-3,5-dimetilbenzoico	561	Calc. 740,0, Observado 740,2
78		Ácido 4-{6-metoxi-5-[2-{(1R,5S,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-metilbenzoico	864	Calc. 657,0, Observado 657,1

Ejemplo 79



- 5 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-(dimetilamino)-5-(propan-2-il)piridin-3-il]-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico (Esquema 2)

Etapas 1: A una suspensión de (1R,5S,7aS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)piridin-2-il]tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona (200 mg, 0,372 mmol) en MeOH (7,25 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le 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). Después, el producto orgánico se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado y las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera, 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*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-yodopiridin-2-il]tetrahydro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (180 mg, 0,271 mmol). MS ESI
5 calc. para C₂₁H₁₈BrF₆N₃O₂ [M + H]⁺ 666,0, observado 666,1.

Etapla 2: A (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-yodopiridin-2-il]tetrahydro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (50 mg, 0,075 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió pinacol éster del ácido isopropenilborónico (13,9 mg, 0,083 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (1,84 mg,
10 2,26 µmol) 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 la refrigeración y el reparto con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró antes de la purificación por cromatografía en columna para producir (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il]tetrahydro-
15 1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (19 mg, 0,033 mmol). MS ESI calc. para C₂₄H₂₃BrF₆N₃O₂ [M + H]⁺ 580,1, observado 580,2.

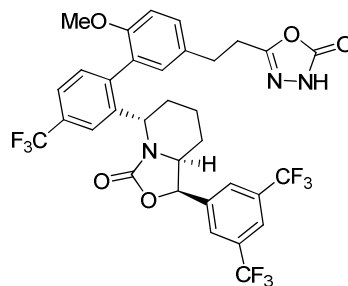
Etapla 3: A (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il]tetrahydro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (19 mg, 0,033 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió 4'-metoxi-2-metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-carboxilato de metilo (18,8 mg, 0,049 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (2,14 mg, 3,29 µmol) 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*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il]tetrahydro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (24 mg, 0,033 mmol). MS ESI calc. para
25 C₄₀H₃₈F₆N₃O₅ [M + H]⁺ 754,3, observado 754,4.

Etapla 4: A (1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-bromo-6-(dimetilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il]tetrahydro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (24 mg, 0,033 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,54 mg, 5,04 µmol). El
30 sistema se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 días. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. Se llevó a la siguiente etapa el 3'-[2-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxotetrahydro-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) sin purificación adicional. MS ESI calc. para $C_{40}H_{40}F_6N_3O_5$ $[M + H]^+$ 756,3, observado 756,4.

Etapla 5: A 3'-[2-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-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 le añadió hidróxido de litio (9,51 mg, 0,397 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción estaba incompleta. Se añadió más cantidad de 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'-[2-{(1*R*,5*S*,7*aS*)-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). El análisis por ^1H RMN indicó que este compuesto existe en forma de un par de rotámeros en una proporción 1,6:1. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 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, mezclado con el 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 calc. para $C_{39}H_{38}F_6N_3O_5$ $[M + H]^+$ 742,3, observado 742,5, RTA (95% HS): 182 nM

Ejemplo 80



(1*R*,5*S*,8*aS*)-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)

Etapa 1: 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]propanoato de metilo (30 mg, 0,044 mmol) se le añadió etanol (2 ml) seguido de hidrazina hidrato (21,8 mg, 0,435 mmol). La mezcla se calentó durante 150 °C mediante radiación de microondas durante una hora. La reacción en bruto se concentró y la 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 (27 mg, 0,039 mmol) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS ESI calc. para C₃₂H₂₉F₉N₃O₄ [M + H]⁺ 690,2, observado 690,2.

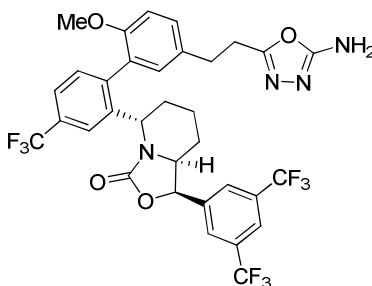
Etapa 2: A 3-[2'-{(1*R*,5*S*,8*aS*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-oxohexahidro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]piridin-5-il}-6-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]propanohidrazida (10 mg, 0,015 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron DIPEA (5,6 mg, 0,044 mmol) y fosgeno (4,30 mg, 0,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de que la reacción se purificara directamente por cromatografía en columna para producir (1*R*,5*S*,8*aS*)-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 μmol). El análisis por ¹H RMN indicó que este compuesto existe en forma de un par de rotámeros en una proporción 3:1: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 calc. para C₃₃H₂₇F₉N₃O₅ [M + H]⁺ 716,2, observado 716,3, RTA (95% HS): 942 nM

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

Tabla 5

Ej	Estructura	Nombre IUPAC	CI ₅₀ (nM)	Masa Exacta [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',1''-terfenil-2-il]-1-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	167,6	Calc. 728,2, observad o 728,3

Ejemplo 82



5

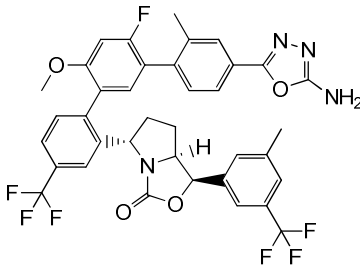
(1R,5S,8aS)-5-[5'-[2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-2'-metoxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]hexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin-3-ona (Esquema 3)

A 3-[2'-{(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 dioxano (1 ml) se le añadió bicarbonato sódico (2,4 mg, 0,029 mmol) seguido de agua (0,2 ml). El sistema se cerró herméticamente y se añadió bromuro de cianógeno (5,8 µl, 0,029 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se completó en 5 minutos y el disolvente se retiró antes de que el material en bruto se purificara por HPLC para producir (1R,5S,8aS)-5-[5'-[2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-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 µmol). El análisis por ¹H RMN indicó que este compuesto existe en forma de un par de rotámeros en una proporción 1:1. ¹H RMN (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 calc. para $C_{33}H_{28}F_9N_4O_4$ $[M + H]^+$ 715,2, observado 715,3, RTA (95% HS): 1319 nM

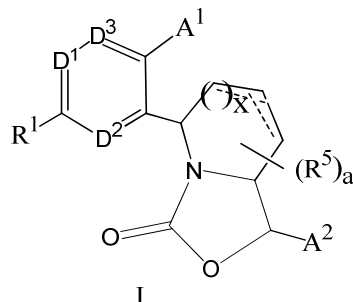
- El siguiente compuesto de la Tabla 6 se preparó de acuerdo con el Esquema general 3 usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 80 a partir de compuestos preparados de acuerdo con Esquema general 1.

Tabla 6

Ej	Estructura	Nombre IUPAC	CI ₅₀ (nM)	Masa Exacta [M+H] ⁺
83		(1R,5S,7aS)-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]tetrahydro-1H-pirrol[1,2-c][1,3]oxazol-3-ona	95,01	Calc. 727,2, observad o 727,3

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en la que R¹ es H, -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -
Oalquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -Oalquinilo 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 la que -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -Oalquenilo C₂-
C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -Oalquinilo C₂-C₅ están cada uno opcionalmente sustituido con 1-7
halógenos, y en la que HET(3) y cicloalquilo C₃-6 que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces
están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos de sustituyentes que son cada uno
independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, -alquenilo C₂-C₃, -Oalquenilo
C₂-C₃, -alquinilo C₂-C₃ o -Oalquinilo C₂-C₃, en la que -alquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, -
alquenilo C₂-C₃, -Oalquenilo C₂-C₃, -alquinilo C₂-C₃ y -Oalquinilo C₂-C₃ están cada uno
opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos;

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

R⁸ 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 que son cada uno independientemente N, NH, O, S, S(O) o S(O)₂ y que tiene
opcionalmente 1-3 dobles enlaces;

x es 0 ó 1;

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

D¹ es N o CR²;

D² es N o CR³;

D³ es N o CR⁴;

cada uno de R², R³ y R⁴ es independientemente H, -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-
C₅, -alquenilo C₂-C₅, -Oalquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -Oalquinilo C₂-C₅, -OH, halógeno,
-CN, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, donde -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅,

-alquenilo C₂-C₅, -Oalquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -Oalquinilo C₂-C₅ están

opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

Cada R⁵ es independientemente -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -Oalquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -Oalquinilo C₂-C₅, -OH, halógeno, -CN, -NR⁶R⁷,
 5 -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, donde -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -Oalquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -Oalquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

A¹ es fenilo, HET(1), o cicloalquilo C₃-C₈ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, donde A¹ está opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente Z y está
 10 opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -Oalquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -Oalquinilo C₂-C₅, halógeno, -OH o -CN, donde -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -Oalquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -Oalquinilo C₂-C₅ están opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos;

15 Cada HET(1) es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1-4 grupos de heteroátomos que son cada uno 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;

Z es A³, -alquilenilo C₁-C₃-CO₂R⁸, -alquilenilo C₁-C₃-C(O)NR⁶R⁷, -alquilenilo C₁-C₃-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷ o -alquilenilo C₁-C₃-HET(2), donde
 20 -alquilenilo 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, -Oalquilo C₁-3 opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno o NR⁶R⁷;

25 A³ es fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, o HET(1), donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -Oalquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -Oalquinilo C₂-C₅, halógeno, -OH, o -CN, donde -alquilo C₁-C₅, -Oalquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -Oalquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅ y -Oalquinilo C₂-C₅ están
 30 opcionalmente sustituidos con 1-7 halógenos; y A³ está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -C₁-4 alquilenilo-CO₂R⁸, -alquilenilo C₁-4-C(O)NR⁶R⁷, -alquilenilo C₁-C₄-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷ o -SO₂NR⁶R⁷, donde -alquilenilo C₁-C₄ en todos los usos está opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos; y donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente halógeno, -alquilo C₁-5 opcionalmente
 35 sustituido con 1-7 halógenos, -Oalquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, o NR⁶R⁷;

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 tiene opcionalmente un grupo -C(=O), y que tiene opcionalmente 1-3 dobles enlaces;

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

a es 0 o un número entero de 1-3.

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

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

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

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

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

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

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

C₁-C₂-SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁶R⁷, o -SO₂NR⁶R⁷, donde -alquileo C₁-C₂ está opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos; y 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, -Oalquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, o NR⁶R⁷; y

A² es fenilo o HET(1), donde A² está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente alquilo C₁-5 opcionalmente sustituido con 1-7 halógenos, -Oalquilo 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 o -OCH₃.

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;
cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H o -alquilo C₁-C₃;
cada uno de R², R³ y R⁴ es independientemente H, alquilo C₁-3, CF₃, -Oalquilo C₁-3, -OCF₃ o halógeno;

Cada R⁵ es independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ o halógeno;
A¹ es fenilo, HET(1), o cicloalquilo C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, 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, -Oalquilo C₁-3 opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno, -OH, o -CN;

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

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), donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son independientemente -alquilo C₁-3 opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, -Oalquilo C₁-3 opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos, halógeno o NR⁶R⁷,

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

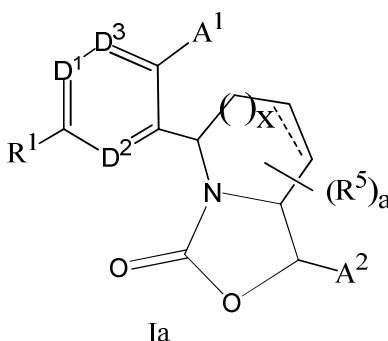
A³ es fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1-2 dobles enlaces, o HET(1), donde A³ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OH o halógeno, y está opcionalmente sustituido con un grupo que es HET(2), -(CH₂)₁₋₂-CO₂R⁸, -(CH₂)₁₋₂-C(O)NR⁶R⁷,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

A² es fenilo o HET(1), donde A² está sustituido con 1-3 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno, -CN, -OH o cicloalquilo C₃₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que son cada uno independientemente halógeno, CF₃, CH₃, -OCF₃ o -OCH₃; y

a es 0, 1 ó 2.

4. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la Fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que la línea discontinua en el anillo en la Fórmula Ia es un doble enlace opcional.

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

donde R¹ es CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, F, Cl o -NR⁶R⁷;

D¹ es N o CR², donde R² es H, -alquilo C₁₋₃, F o Cl;

D² es N o CR³, donde R³ es H, -alquilo C₁₋₃, F o Cl;

D³ es N o CR⁴, donde R⁴ es H, -alquilo C₁₋₃, F o Cl;

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

R⁵ es H o CH₃;

A¹ es fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tienilo, furilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo o ciclopentenilo, donde A¹ está

opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que son cada uno independientemente F, Cl, -OCH₃, -OCF₃, -CN o CF₃, y opcionalmente un grupo sustituyente Z;

Z es A³, -CH₂CH₂CO₂R⁸, -CH₂CH₂C(O)NR⁶R⁷, -CH₂CH₂SO₂NR⁶R⁷, o -CH₂CH₂-HET(2), donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o NR⁶R⁷;

R⁸ es H o -CH₃;

HET(2) es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene 1-3 grupos de heteroátomos 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;

A³ es fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo o HET(1), 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- o -O-, y opcionalmente un grupo -C(=O), 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), donde HET(2) está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃, halógeno o NR⁶R⁷;

A² es fenilo o HET(1) donde A² está sustituido con 1-3 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente CF₃, CH₃, F, Cl, -CN o ciclopropilo; y a es 0 ó 1.

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;

donde R¹ es CF₃, F o -N(CH₃)₂;

D¹ es N o CR², donde R² es H o -alquilo C₁₋₃;

D² es N o CR³, donde R³ es H o CH₃;

D³ es N o CR⁴, donde R⁴ es H o CH₃;

A¹ es fenilo, piridilo, tienilo, furilo, ciclohexenilo o ciclopentenilo, 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;

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);

R^8 es H o $-CH_3$,

A^3 es fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o HET(1), donde HET(1) es piridilo, 6-oxopiperidinilo, 2-oxo-1,3-oxazolidinilo, 2-oxo-1,3-oxazinanilo o 5-oxopyrrolidinilo, donde A^3 está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos $-CH_3$, $-OCH_3$ o $-OH$, y está

5 opcionalmente sustituido con 1 grupo $-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)$, $-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)$, o $-CO_2R$ en el que R es H o $-CH_3$;

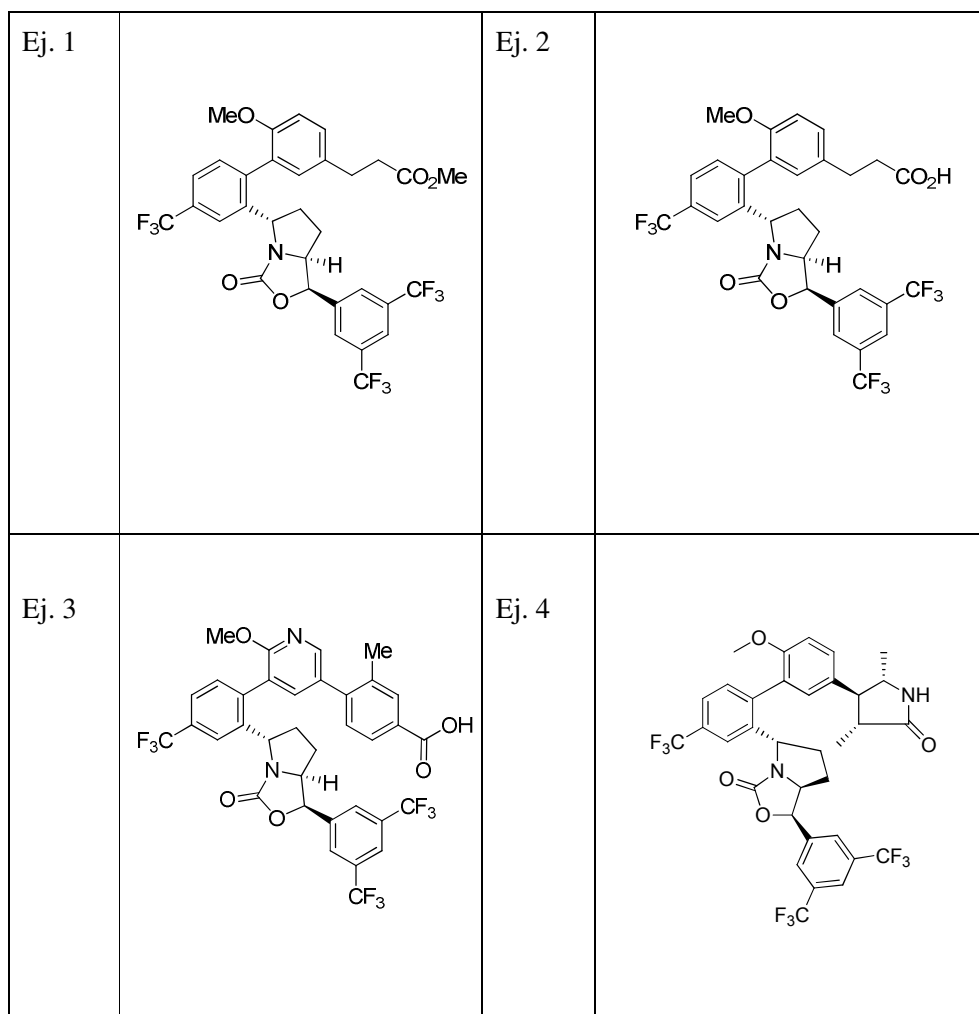
A^2 es fenilo, que está sustituido con 1-2 grupos de sustituyentes que son cada uno independientemente CF_3 , CH_3 , F o Cl; y

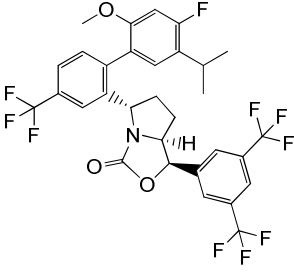
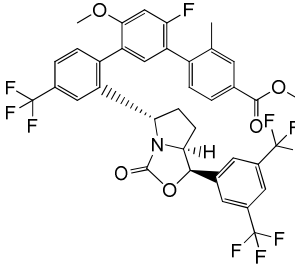
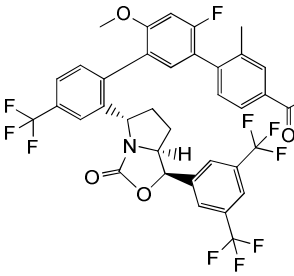
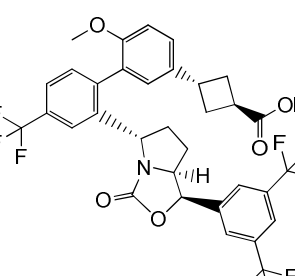
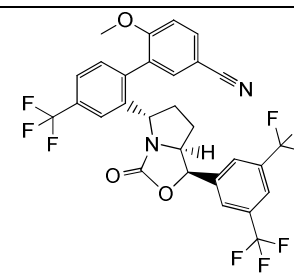
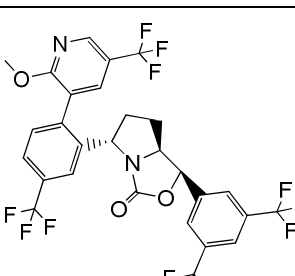
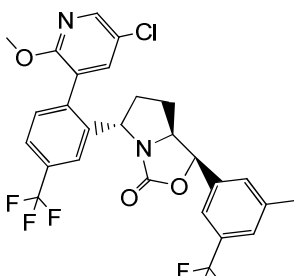
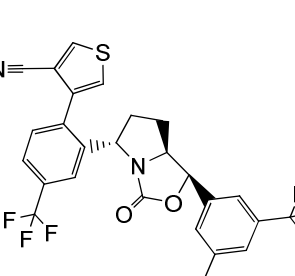
a es 0.

10

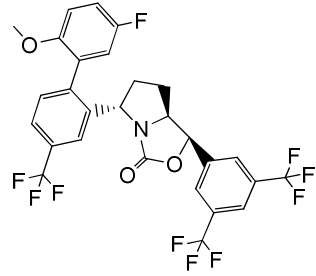
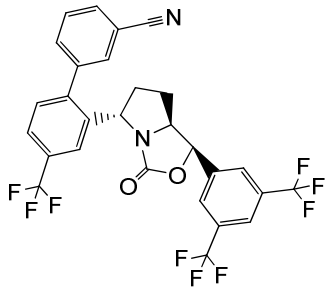
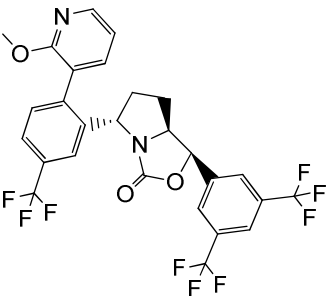
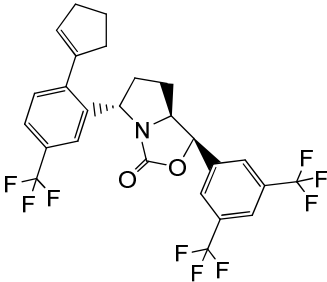
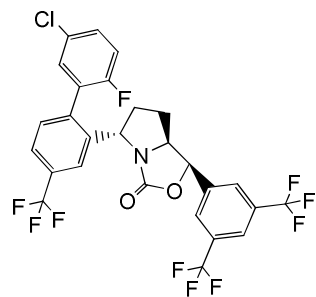
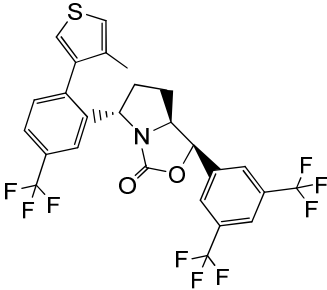
7. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura que se muestra a continuación:

15



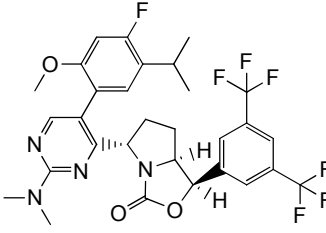
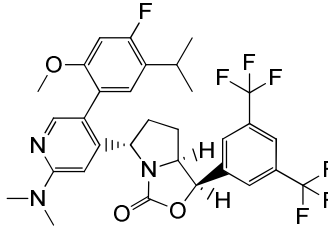
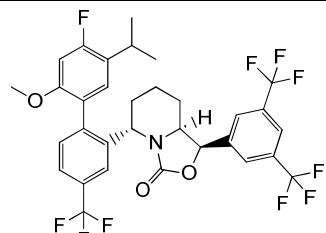
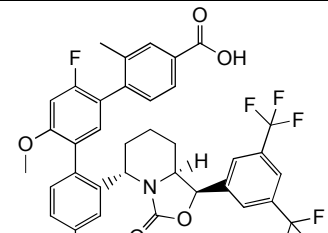
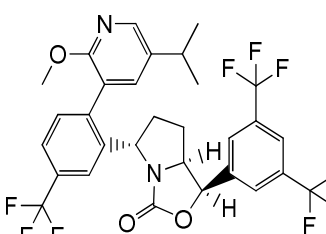
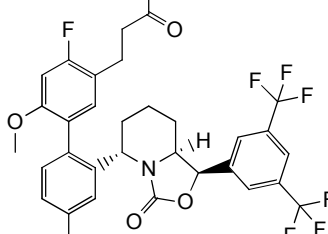
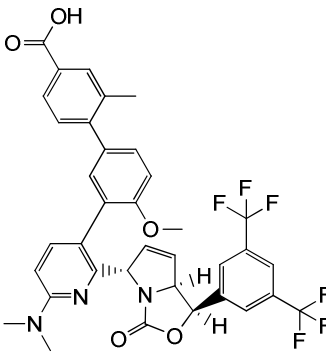
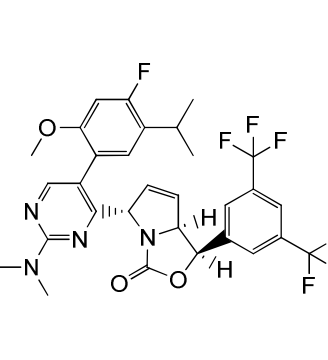
Ej. 5		Ej. 6	
Ej. 7		Ej. 8	
Ej. 9		Ej. 10	
Ej. 11		Ej. 12	

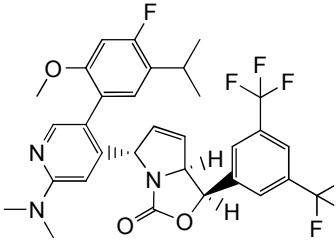
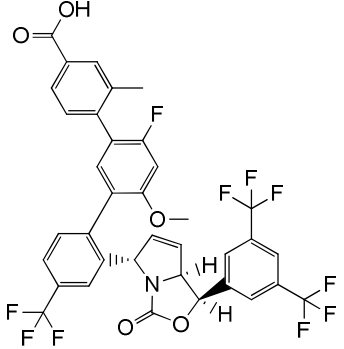
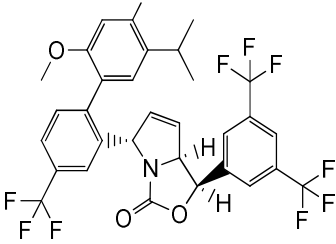
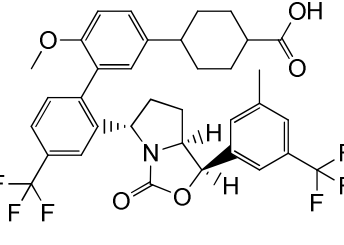
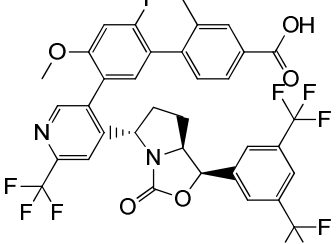
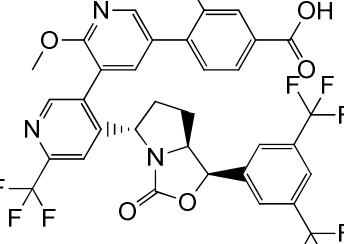
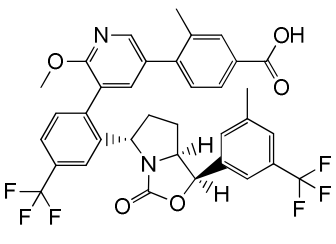
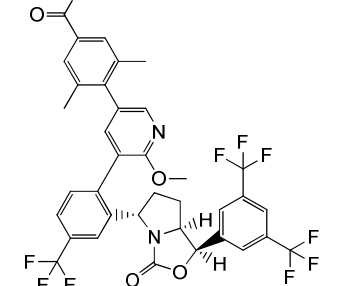
Ej. 13	<chem>COc1ccc(cc1)[C@H]2C[C@@H](C(F)(F)F)N2C(=O)O[C@H]3C[C@@H](C(F)(F)F)C=C3</chem>	Ej. 14	<chem>Clc1ccc(cc1)[C@H]2C[C@@H](C(F)(F)F)N2C(=O)O[C@H]3C[C@@H](C(F)(F)F)C=C3</chem>
Ej. 15	<chem>Clc1ccc(cc1)[C@H]2C[C@@H](C(F)(F)F)N2C(=O)O[C@H]3C[C@@H](C(F)(F)F)C=C3</chem>	Ej. 16	<chem>Clc1ccc(cc1)[C@H]2C[C@@H](C(F)(F)F)N2C(=O)O[C@H]3C[C@@H](C(F)(F)F)C=C3</chem>
Ej. 17	<chem>Clc1ccc(cc1)[C@H]2C[C@@H](C(F)(F)F)N2C(=O)O[C@H]3C[C@@H](C(F)(F)F)C=C3</chem>	Ej. 18	<chem>Clc1ccc(cc1)[C@H]2C[C@@H](C(F)(F)F)N2C(=O)O[C@H]3C[C@@H](C(F)(F)F)C=C3</chem>

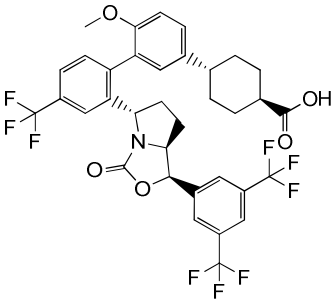
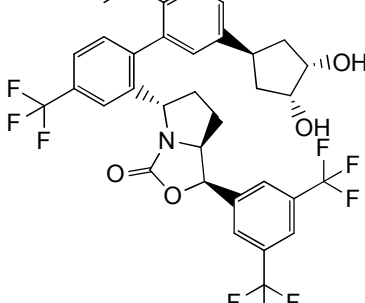
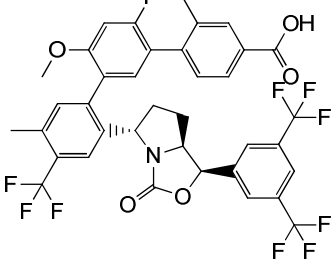
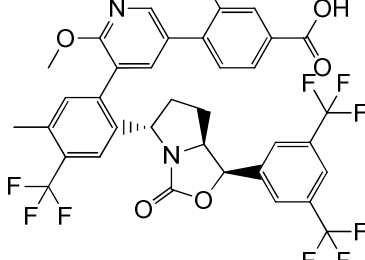
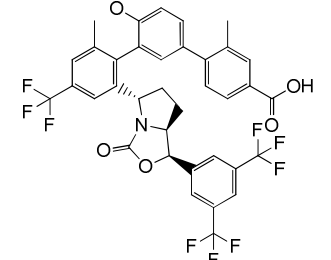
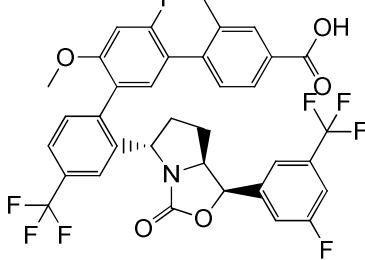
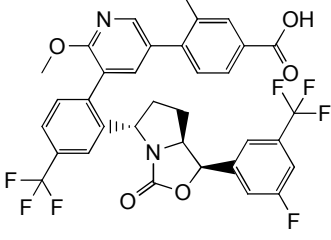
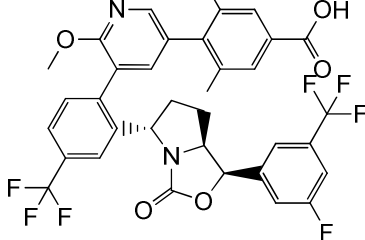
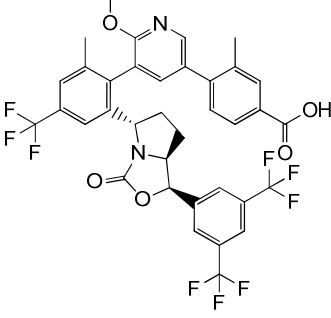
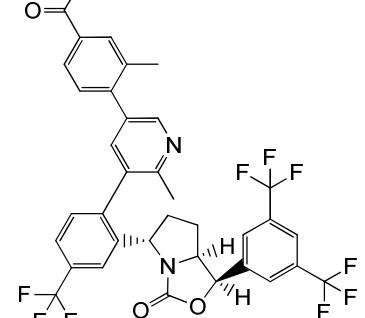
Ej. 19		Ej. 20	
Ej. 21		Ej. 22	
Ej. 23		Ej. 24	

Ej. 25		Ej. 26	
Ej. 27		Ej. 28	
Ej. 29		Ej. 30	
Ej. 31		Ej. 32	

Ej. 33		Ej. 34	
Ej. 35		Ej. 36	
Ej. 37		Ej. 38	
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	
Ej. 83			

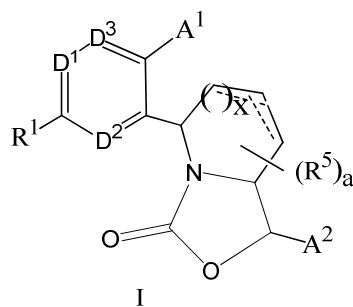
8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 9. Un método para tratar aterosclerosis en un paciente que necesite tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 a dicho paciente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 10. Un método para elevar HDL-C en un paciente que necesite tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 a dicho paciente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 11. Un método para reducir LDL-C en un paciente que necesite tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 a dicho paciente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 12. Un método para tratar dislipidemia en un paciente que necesite tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 a dicho paciente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 13. El uso del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de aterosclerosis.
- 25 14. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de aterosclerosis.
- 30 15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más principios activos seleccionados del grupo que consiste en:
- (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa;
 - (ii) secuestrantes de ácido biliar;
 - (iii) niacina y compuestos relacionados;
 - (iv) agonistas de PPAR α ;
 - (v) inhibidores de la absorción de colesterol;
 - (vi) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT);
 - (vii) antioxidantes fenólicos;
 - 35 (viii) inhibidores de secreción de ApoB/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP);

- (ix) vitaminas antioxidantes;
- (x) tiromiméticos;
- (xi) inductores del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad);
- (xii) inhibidores de agregación de plaquetas;
- 5 (xiii) vitamina B12 (también conocida como cianocobalamina);
- (xiv) ácido fólico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (xv) ligandos de FXR y LXR;
- (xvi) agentes que potencian la expresión del gen de ABCA1;
- (xvii) transportadores de ácido biliar ileal; y
- 10 (xviii) agonistas del receptor de niacina.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

- Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula I, incluyendo sales
- 5 farmacéuticamente aceptables de los compuestos, son inhibidores de CETP y son útiles para elevar el colesterol HDL, reducir el colesterol LDL y para tratar o prevenir aterosclerosis.



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 23150	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2012/061842	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25/10/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 28/10/2011
Applicant MERCK SHARP & DOHME CORP.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/061842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D498/04 A61K31/4188 A61P9/10 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/100298 A1 (MERCK & CO INC [US]; ALI AMJAD [US]; BOHN JOANN [US]; DENG QIAOLIN [US] 27 October 2005 (2005-10-27) page 1, line 6 - line 7 tables 1, 2 claim 1	1-15
A	WO 2010/039474 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; MILLS SANDER G [US]; ALI AMJAD [US]; SMITH C) 8 April 2010 (2010-04-08) page 1, line 5 - line 6 examples 1-48 claim 1	1-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 December 2012		Date of mailing of the international search report 10/12/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Koch, Kristian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/061842

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005100298	A1	27-10-2005	
		AU 2005233160 A1	27-10-2005
		CA 2562082 A1	27-10-2005
		CN 1942428 A	04-04-2007
		EP 1737811 A1	03-01-2007
		JP 4922924 B2	25-04-2012
		JP 2007532651 A	15-11-2007
		US 2007225365 A1	27-09-2007
		WO 2005100298 A1	27-10-2005

WO 2010039474	A1	08-04-2010	
		EP 2348859 A1	03-08-2011
		US 2011218177 A1	08-09-2011
		WO 2010039474 A1	08-04-2010
