Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

CSA836327

PCT

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-097369- -00000-0000
Fecha: 2010-08-09 17:23:01 -- Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII, Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 486

SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10 97369

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE BIFENILO CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDO PARA USO COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

**DOMICILIO** PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. **APODERADO** ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22. **BOGOTÁ, D.C.,** Agosto 9/2010.

(FORMA P-10)

26
13-09-2010

000001

# PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-097369- -00000-0000
Fecha: 2010-08-09 17:23:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 486

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

dicación

## FORMULARIO ÚNICO L[illegible]

## PCT
## ENTRADA EN FASE NACIONAL
## SOLICITUD DE :

(1)

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

**(2) SOLICITANTE (71)**

Nombre: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

Dirección: Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos de America

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:

E-Mail

**IDENTIFICACION**

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

**(3) REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500 Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

**IDENTIFICACION**

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

**(4) INVENTOR (ES)**

Nombre: BACHAND, Carol; BELEMA, Makonen; DEON, Daniel, H.; GOOD, Andrew, C.; GOODRICH, Jason; JAMES, Clint, A.; LAVOIE, Rico; LOPEZ, Omar, D.; MARTEL, Alain; MEANWELL, Nicholas, A.; NGUYEN, Van, N.; ROMINE, Jeffrey, Lee; RUEDIGER, Edward, H.; SNYDER, Lawrence, B.; ST. LAURENT, Denis, R.; YANG, Fukang; LANGLEY, David, R.; WANG, Gan; HAMANN, Lawrence, G.

Dirección: 119 Place Mercure Candiac, Québec J5R 1B1 (CA); c/o Bristol Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); 401-4905 Av. Colomb Brossard, Québec J4Z 3T2 (CA); 52 High Hill Road Wallingford, CT 06492 (US); c/o Bristol Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); 500 Boulevard Quinn Longueuil, Québec J4H 2N4 (CA); c/o Bristol Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); c/o Bristol Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); 29 Rue Monette Delson, Québec J5B 1G8 (CA); c/o Bristol Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); c/o Bristol Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); c/o Bristol Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); 133 St. Charles Greenfield Park, Québec J4V 2K3 (CA); c/o Bristol Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); c/o Bristol Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); c/o Bristol Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); c/o Bristol Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); 250 Massachusetts Avenue Cambridge, MA 02139 (US)

(72)

Nacionalidad o Domicilio: Canadá y Estados Unidos de América

**(5) PCT (85)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/032830 Fecha 22.02.2009

Publicación Internacional No. WO/2009/102568 Fecha 20.08.2009

**(6) Título (54)** DERIVADOS DE BIFENILO CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDO PARA USO COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

**(7) Clasificación Internacional (51)** C07D 403/14, A61K 31/4178 , A61P 31/14, C07D 405/14

| (8) Prioridad | (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|---|
| SI [X] NO [ ] | US | 13-02-2008 | 61/028,266 |
| | | | |

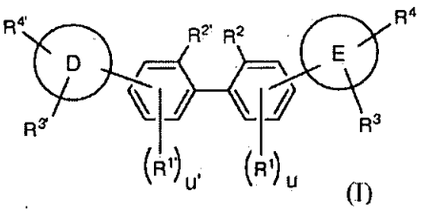
**(9) Comprobante de pago No.** 10-46,260 – 10-54,844 – 10-54,897 – 10-54,898 – 10-54,962 – 10-63,388 **Fecha** 09-08, 2010

(10) **ANEXOS**

000002

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso. Ver documento de Poder General radicado en el Expediente No. 08 129.339
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante (ver Declaración)
- [X] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] 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
- [X] 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.
- [X] Otros: Extractos

(11) **FIGURA CARATERISTICA**




(I)

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

2010/011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

000003

NIT : 800176089-2

ECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 46,260
ECHA : JUNIO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-097369- -00000-0000

Fecha: 2010-08-09 17:23:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 486

***** C O N S I G N A C I O N *****

| EPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| KER & MCKENZIE | RECIBO DE CAJA | | | 46215 | 08/06/2010 | 86,670,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| NT. | RENTISTICO | | CONCEPTO | | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 | SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | | 554,000.00 |
| | | | TOTAL : | $ | 554,000.00 |

N: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

ESPONSABLE : _____

ECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

000004

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 54,844
FECHA : JULIO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-097369- -00000-0000
Fecha: 2010-08-09 17:23:01 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 486

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BAKER & MCKENZIE | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 380489826 | 06/07/2010 | 51,604,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 99 | OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS | 5,000.00 |
| | | | TOTAL : $ | 5,000.00 |

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2010/013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

000005

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 54,897
FECHA : JULIO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-097369- -00000-0000
Fecha: 2010-08-09 17:23:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 486

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BAKER & MCKENZIE | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 380489826 | 06/07/2010 | 51,604,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS | | 10,000.00 |
| | | TOTAL : | $ | 10,000.00 |

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2010/013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

000006

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 54,898
FECHA : JULIO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-097369- -00000-0000
Fecha: 2010-08-09 17:23:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 486

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BAKER & MCKENZIE | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 380489826 | 06/07/2010 | 51,604,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 99 | OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS | 10,000.00 |
| | | | TOTAL : $ | 10,000.00 |

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2010/013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

000007

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 54,962
FECHA : JULIO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-097369- -00000-0000
Fecha: 2010-08-09 17:23:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 486

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BAKER & MCKENZIE | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 380489826 | 06/07/2010 | 51,604,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS | 70,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 70,000.00 |

SON: SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2010/014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

000008

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 63,388
FECHA : AGOSTO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-097369- -00000-0000
Fecha: 2010-08-09 17:23:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 486

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BAKER & MCKENZIE | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 353160824 | 02/08/2010 | 70,995,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | | CONCEPTO | | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-04 | PRESENTACION DE OBSERVACIONES | 12 | MARCAS Y LEMAS COMERCIALES | 295,000.00 |
| | | | | TOTAL : $ | 295,000.00 |

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

000009

PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 403/14, A61K 31/4178 , A61P 31/14, C07D 405/14

(71)Solicitante(s) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

(72) Inventor(es) BACHAND, Carol; BELEMA, Makonen; DEON, Daniel, H.; GOOD, Andrew, C.; GOODRICH, Jason; JAMES, Clint, A.; LAVOIE, Rico; LOPEZ, Omar, D.; MARTEL, Alain; MEANWELL, Nicholas, A.; NGUYEN, Van, N.; ROMINE, Jeffrey, Lee; RUEDIGER, Edward, H.; SNYDER, Lawrence, B.; ST. LAURENT, Denis, R.; YANG, Fukang; LANGLEY, David, R.; WANG, Gan; HAMANN, Lawrence, G.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

| (30) Prioridad | (31) *No. Prioridad* | 32) *Fecha* | (33) *País* |
|---|---|---|---|
| | 61/028,266 | 13-02-2008 | US |

(85) Fecha inicio fase nacional: 13-09-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 02-02-2009
No. de solicitud: PCT/US2009/032830

(87) Publicación internacional
Fecha: 20.08.2009
N° publicación: WO/2009/102568

(54) Titulo: DERIVADOS DE BIFENILO CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDO PARA USO COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
## DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
### TARJETA ARCHIVO TEMATICO

000010

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

51) Clasificación Internacional : C07D 403/14, A61K 31/4178 , A61P 31/14, C07D 405/14

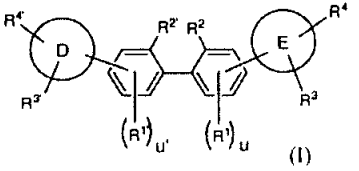
71)Solicitante(s) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

72) Inventor(es) BACHAND, Carol; BELEMA, Makonen; DEON, Daniel, H.; GOOD, Andrew, C.; GOODRICH, Jason; IAMES, Clint, A.; LAVOIE, Rico; LOPEZ, Omar, D.; MARTEL, Alain; MEANWELL, Nicholas, A.; NGUYEN, Van, N.; ROMINE, leffrey, Lee; RUEDIGER, Edward, H.; SNYDER, Lawrence, B.; ST. LAURENT, Denis, R.; YANG, Fukang; LANGLEY, David, R.; VANG, Gan; HAMANN, Lawrence, G.

74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

30) Prioridad

| (31) *No. Prioridad* | 32) *Fecha* | (33) *País* |
|---|---|---|
| 61/028,266 | 13-02-2008 | US |



(I)

85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-09-2010

86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 02-02-2009
No. de solicitud PCT/US2009/032830

(87) Publicación internacional:
Fecha: 20-08-2009
No. Publicación: WO/2009/102568

54) Titulo: DERIVADOS DE BIFENILO CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDO PARA USO COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

57) Resumen: La presente descripción se refiere a compuestos, composiciones y métodos para la terapia de infección del virus de hepatitis C VHC). También se describen composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos para utilizar estos compuestos en la terapia de infección por VHC.

CONTINUA AL RESPALDO ...

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 August 2009 (20.08.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/102568 A1

(51) International Patent Classification:
*C07D 403/14* (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
*C07D 405/14* (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/032830

(22) International Filing Date:
2 February 2009 (02.02.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/028,266 13 February 2008 (13.02.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

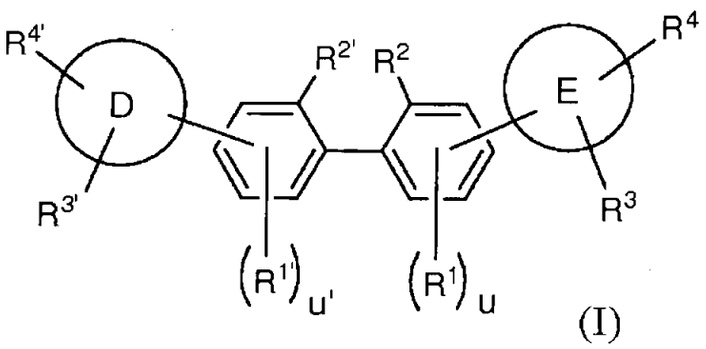
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BACHAND, Carol** [CA/CA]; 119 Place Mercure, Candiac, Québec J5R 1B1 (CA). **BELEMA, Makonen** [US/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **DEON, Daniel, H.** [CA/CA]; 401-4905 Av. Colomb, Brossard, Québec J4Z 3T2 (CA). **GOOD, Andrew, C.** [US/US]; 52 High Hill Road, Wallingford, CT 06492 (US). **GOODRICH, Jason** [US/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **JAMES, Clint, A.** [CA/CA]; 500 Boulevard Quinn, Longueuil, Québec J4H 2N4 (CA). **LAVOIE, Rico** [CA/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **LOPEZ, Omar, D.** [AR/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **MARTEL, Alain** [CA/CA]; 29 Rue Monette, Delson, Québec J5B 1G8 (CA). **MEANWELL, Nicholas, A.** [US/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **NGUYEN, Van, N.** [US/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **ROMINE, Jeffrey, Lee** [US/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **RUEDIGER, Edward, H.** [CA/CA]; 133 St. Charles, Greenfield Park, Québec J4V 2K3 (CA). **SNYDER, Lawrence, B.** [US/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **ST. LAURENT, Denis, R.** [US/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **YANG, Fukang** [CN/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **LANGLEY, David, R.** [US/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **WANG, Gan** [US/US]; c/o Bristol Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **HAMANN, Lawrence, G.** [US/US]; 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US).

(74) Agents: **MINGO, Pamela, A.** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,

*[Continued on next page]*

(54) Title: CONFORMATIONALLY RESTRICTED BIPHENYL DERIVATIVES FOR USE AS HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS




(I)

(57) Abstract: The present disclosure relates to compounds, compositions and methods for the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing such compounds and methods for using these compounds in the treatment of HCV infection.

WO 2009/102568 A1

WO 2009/102568 A1

SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (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, SE, SI, SK, 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))*

**Published**:

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

# CONFORMATIONALLY RESTRICTED BIPHENYL DERIVATIVES FOR USE AS HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

## CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 61/028,266 filed February 13, 2008.

The present disclosure is generally directed to antiviral compounds, and more specifically directed to compounds which can inhibit the function of the NS5A protein encoded by Hepatitis C virus (HCV), compositions comprising such compounds, and methods for inhibiting the function of the NS5A protein.

HCV is a major human pathogen, infecting an estimated 170 million persons worldwide - roughly five times the number infected by human immunodeficiency virus type 1. A substantial fraction of these HCV infected individuals develop serious progressive liver disease, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Presently, the most effective HCV therapy employs a combination of alpha-interferon and ribavirin, leading to sustained efficacy in 40% of patients. Recent clinical results demonstrate that pegylated alpha-interferon is superior to unmodified alpha-interferon as monotherapy. However, even with experimental therapeutic regimens involving combinations of pegylated alpha-interferon and ribavirin, a substantial fraction of patients do not have a sustained reduction in viral load. Thus, there is a clear and long-felt need to develop effective therapeutics for treatment of HCV infection.

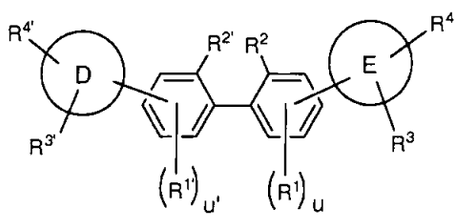
HCV is a positive-stranded RNA virus. Based on a comparison of the deduced amino acid sequence and the extensive similarity in the 5' untranslated region, HCV has been classified as a separate genus in the Flaviviridae family. All members of the Flaviviridae family have enveloped virions that contain a positive stranded RNA genome encoding all known virus-specific proteins *via* translation of a single, uninterrupted, open reading frame.

Considerable heterogeneity is found within the nucleotide and encoded amino acid sequence throughout the HCV genome. At least six major genotypes have been characterized, and more than 50 subtypes have been described. The major genotypes of HCV differ in their distribution worldwide, and the clinical significance of the genetic heterogeneity of HCV remains elusive despite numerous studies of the possible effect of genotypes on pathogenesis and therapy.

The single strand HCV RNA genome is approximately 9500 nucleotides in length and has a single open reading frame (ORF) encoding a single large polyprotein of about 3000 amino acids. In infected cells, this polyprotein is cleaved at multiple sites by cellular and viral proteases to produce the structural and non-structural (NS) proteins. In the case of HCV, the generation of mature non-structural proteins (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B) is effected by two viral proteases. The first one is believed to be a metalloprotease and cleaves at the NS2-NS3 junction; the second one is a serine protease contained within the N-terminal region of NS3 (also referred to herein as NS3 protease) and mediates all the subsequent cleavages downstream of NS3, both in cis, at the NS3-NS4A cleavage site, and in trans, for the remaining NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B sites. The NS4A protein appears to serve multiple functions, acting as a cofactor for the NS3 protease and possibly assisting in the membrane localization of NS3 and other viral replicase components. The complex formation of the NS3 protein with NS4A seems necessary to the processing events, enhancing the proteolytic efficiency at all of the sites. The NS3 protein also exhibits nucleoside triphosphatase and RNA helicase activities. NS5B (also referred to herein as HCV polymerase) is a RNA-dependent RNA polymerase that is involved in the replication of HCV.

Compounds useful for treating HCV-infected patients are desired which selectively inhibit HCV viral replication. In particular, compounds which are effective to inhibit the function of the NS5A protein are desired. The HCV NS5A protein is described, for example, in Tan, S.-L., Katzel, M.G. *Virology* 2001, *284*, 1-12; and in Park, K.-J.; Choi, S.-H, *J. Biological Chemistry* 2003.

In a first aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I)




(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

u and u' are independently 0, 1, 2, or 3;

D and E are each five-membered aromatic rings containing one, two, or three

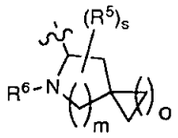
heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur;

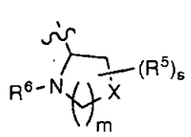
each $R^1$ and $R^{1'}$ is independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alkyl, and $(NR^aR^b)$carbonyl;

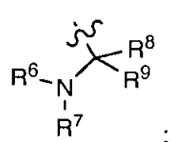
$R^2$ and $R^{2'}$, together with the carbon atoms to which they are attached, form a five- to eight-membered unsaturated ring optionally containing one or two heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur; wherein the five- to eight-membered unsaturated ring is optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkyl, arylsulfonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alkyl, $(NR^aR^b)$carbonyl, oxo, and spirocycle;

$R^3$ and $R^{3'}$ are each independently selected from hydrogen, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, haloalkyl, heterocyclylalkyl, hydroxyalkyl, $(NR^aR^b)$carbonyl, and trialkylsilylalkoxyalkyl;

$R^4$ and $R^{4'}$ are each independently selected from



;


; and


; wherein

each m is independently 0, 1, or 2;

each o is independently 1, 2, or 3;

each s is independently 0, 1, 2, 3, or 4;

each X is independently selected from O, S, S(O), $SO_2$, $CH_2$, $CHR^5$, and $C(R^5)_2$; provided that when n is 0, X is selected from $CH_2$, $CHR^5$, and $C(R^5)_2$;

each $R^5$ is independently selected from alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy, and $-NR^aR^b$, wherein the alkyl can optionally form a fused three- to six-membered ring with an adjacent carbon atom, wherein the three- to six-membered ring is optionally substituted with one or two alkyl groups;

each $R^6$ is independently selected from hydrogen and $R^{10}$-C(O)-, and $R^{10}$-C(S)-;

$R^7$ is selected from hydrogen and alkyl;

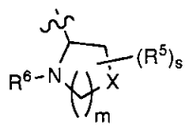
$R^8$ and $R^9$ are each independently selected from hydrogen, alkenyl,

alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl, and ($NR^aR^b$)alkyl; or,

$R^8$ and $R^9$, together with the carbon atom to which they are attached, form a five or six membered saturated ring optionally containing one or two heteroatoms selected from $NR^z$, O, and S; wherein $R^z$ is selected from hydrogen and alkyl; and

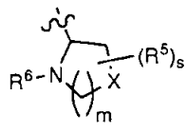
each $R^{10}$ is independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkenyl, (cycloalkyl)alkyl, cycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkenyl, heterocyclylalkoxy, heterocyclylalkyl, heterocyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -$NR^cR^d$, ($NR^cR^d$)alkenyl, ($NR^cR^d$)alkyl, and ($NR^cR^d$)carbonyl.

In a first embodiment of the first aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^4$ and $R^{4'}$ are each



In a second embodiment of the first aspect each m is 1. In a third embodiment of the first aspect each X is $CH_2$.

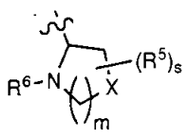
In a third embodiment of the first aspect aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^4$ and $R^{4'}$ are each



; and

wherein s is 0.

In a fourth embodiment of the first aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^4$ and $R^{4'}$ are each



; and

wherein each $R^6$ is $R^{10}$-C(O)-. In a fifth embodiment of the first aspect each $R^{10}$ is

independently selected from arylalkyl, (cycloalkyl)alkyl, and ($NR^cR^d$)alkyl.

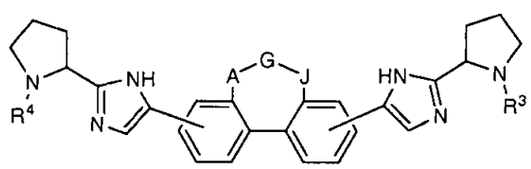
In a sixth embodiment of the first aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein u and u' are each 0.

In a seventh embodiment of the first aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein wherein $R^3$ and $R^{3'}$ are each hydrogen.

In an eight embodiment of the first aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^2$ and $R^{2'}$, together with the atoms to which they are attached, form a five-membered ring optionally containing an oxygen or nitrogen atom, wherein said ring is optionally substituted with one or two substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkyl, arylsulfonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, ($NR^aR^b$)alkyl, ($NR^aR^b$)carbonyl, and oxo.

In a ninth embodiment of the first aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^2$ and $R^{2'}$, together with the atoms to which they are attached, form a seven-membered ring containing a heteroatom selected from oxygen and nitrogen, wherein said ring is optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkyl, arylsulfonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, ($NR^aR^b$)alkyl, ($NR^aR^b$)carbonyl, and oxo.

In a second aspect the present disclosure provides a compound of Formula (II)




(II);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is absent or $CR^{11}R^{12}$;

G is selected from $CR^{11}R^{12}$, O, and $NR^{13}$;

J is absent or $CR^{11}R^{12}$;

$R^3$ and $R^4$ are each independently selected from hydrogen and $R^{10}$-C(O)-;

each $R^{10}$ is independently selected arylalkyl, (cycloalkyl)alkyl, and $(NR^cR^d)$alkyl;

each $R^{11}$ and $R^{12}$ are independently selected from hydrogen, alkyl, and -$NR^aR^b$; or

$R^{11}$ and $R^{12}$ together form an oxo group; or

$R^{11}$ and $R^{12}$, together with the carbon atom to which they are attached, form a three- to eight-membered spirocycle; and

each $R^{13}$ is independently selected from hydrogen, alkoxyalkyl, alkyl, and arylsulfonyl.

In a third aspect the present disclosure provides a composition comprising a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. In a first embodiment of the third aspect the composition further comprises one or two additional compounds having anti-HCV activity. In a second embodiment of the third aspect at least one of the additional compounds is an interferon or a ribavirin. In a third embodiment of the third aspect the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastiod interferon tau.

In a fourth embodiment of the third aspect the present disclosure provides a composition comprising a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable carrier, and one or two additional compounds having anti-HCV activity, wherein at least one of the additional compounds is selected from interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, interfering RNA, anti-sense RNA, Imiqimod, ribavirin, an inosine 5'-monophospate dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.

In a fifth embodiment of the third aspect the present disclosure provides a composition comprising a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable carrier, and one or two additional compounds having anti-HCV activity, wherein at least one of the additional compounds is effective to inhibit the function of a target selected from HCV metalloprotease, HCV serine protease, HCV polymerase, HCV helicase, HCV

NS4B protein, HCV entry, HCV assembly, HCV egress, HCV NS5A protein, and IMPDH for the treatment of an HCV infection.

In a fourth aspect the present disclosure provides a method of treating an HCV infection in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a first embodiment of the fouth aspect the method further comprises administering one or two additional compounds having anti-HCV activity prior to, after or simultaneously with the compound of Formula (I), or the pharmaceutically acceptable salt thereof. In a second embodiment of the fourth aspect at least one of the additional compounds is an interferon or a ribavirin. In a third embodiment of the fourth aspect the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastiod interferon tau. IMPDH for the treatment of an HCV infection.

In a fourth embodiment of the fourth aspect the present disclosure provides a method of treating an HCV infection in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or two additional compounds having anti-HCV activity prior to, after or simultaneously with the compound of Formula (I), or the pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of the additional compounds is selected from interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, interfering RNA, anti-sense RNA, Imiqimod, ribavirin, an inosine 5'-monophospate dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.

In a fifth embodiment of the fourth aspect the present disclosure provides a method of treating an HCV infection in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or two additional compounds having anti-HCV activity prior to, after or simultaneously with the compound of Formula (I), or the pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of the additional compounds iseffective to inhibit the function of a target selected from HCV metalloprotease, HCV serine protease, HCV polymerase, HCV helicase, HCV NS4B portein, HCV entry, HCV assembly, HCV egress, HCV NS5A protein, and IMPDH for the treatment of an HCV infection.

Other embodiments of the present disclosure may comprise suitable combinations of two or more of embodiments and/or aspects disclosed herein.

Yet other embodiments and aspects of the disclosure will be apparent according to the description provided below.

The compounds of the present disclosure also exist as tautomers; therefore the present disclosure also encompasses all tautomeric forms.

The description of the present disclosure herein should be construed in congruity with the laws and principals of chemical bonding. In some instances it may be necessary to remove a hydrogen atom in order accommodate a substitutent at any given location.

It should be understood that the compounds encompassed by the present disclosure are those that are suitably stable for use as pharmaceutical agent.

It is intended that the definition of any substituent or variable (e.g., $R^1$, $R^2$, $R^5$, $R^6$, etc.) at a particular location in a molecule be independent of its definitions elsewhere in that molecule. For example, when u is 2, each of the two $R^1$ groups may be the same or different.

All patents, patent applications, and literature references cited in the specification are herein incorporated by reference in their entirety. In the case of inconsistencies, the present disclosure, including definitions, will prevail.

As used in the present specification, the following terms have the meanings indicated:

As used herein, the singular forms "a", "an", and "the" include plural reference unless the context clearly dictates otherwise.

Unless stated otherwise, all aryl, cycloalkyl, and heterocyclyl groups of the present disclosure may be substituted as described in each of their respective definitions. For example, the aryl part of an arylalkyl group may be substituted as described in the definition of the term 'aryl'.

The term "alkenyl," as used herein, refers to a straight or branched chain group of two to six carbon atoms containing at least one carbon-carbon double bond.

The term "alkenyloxy," as used herein, refers to an alkenyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "alkenyloxycarbonyl," as used herein, refers to an alkenyloxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "alkoxy," as used herein, refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

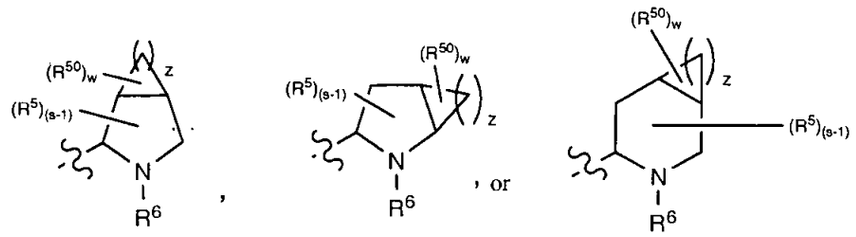
The term "alkoxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three alkoxy groups.

The term "alkoxyalkylcarbonyl," as used herein, refers to an alkoxyalkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "alkoxycarbonyl," as used herein, refers to an alkoxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "alkoxycarbonylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three alkoxycarbonyl groups.

The term "alkyl," as used herein, refers to a group derived from a straight or branched chain saturated hydrocarbon containing from one to six carbon atoms. In the compounds of the present disclosure, when m is 1 or 2; X is $CHR^5$, and $R^5$ is alkyl, each alkyl can optionally form a fused three- to six-membered ring with an adjacent carbon atom to provide one of the structures shown below:




;

where z is 1, 2, 3, or 4, w is 0, 1, or 2, and $R^{50}$ is alkyl. When w is 2, the two $R^{50}$ alkyl groups may be the same or different.

The term "alkylcarbonyl," as used herein, refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "alkylcarbonylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three alkylcarbonyl groups.

The term "alkylcarbonyloxy," as used herein, refers to an alkylcarbonyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "alkylene," as used herein, refers to a divalent group derived from a straight or branched chain saturated hydrocarbon containing from one to six carbon atoms.

The term "alkylsulfanyl," as used herein, refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through a sulfur atom.

The term "alkylsulfonyl," as used herein, refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through a sulfonyl group.

The term "aryl," as used herein, refers to a phenyl group, or a bicyclic fused ring system wherein one or both of the rings is a phenyl group. Bicyclic fused ring systems consist of a phenyl group fused to a four- to six-membered aromatic or non-aromatic carbocyclic ring. The aryl groups of the present disclosure can be attached to the parent molecular moiety through any substitutable carbon atom in the group. Representative examples of aryl groups include, but are not limited to, indanyl, indenyl, naphthyl, phenyl, and tetrahydronaphthyl. The aryl groups of the present disclosure are optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, a second aryl group, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^xR^y$, $(NR^xR^y)$alkyl, oxo, and $-P(O)OR_2$, wherein each R is independently selected from hydrogen and alkyl; and wherein the alkyl part of the arylalkyl and the heterocyclylalkyl are unsubstituted and wherein the second aryl group, the aryl part of the arylalkyl, the aryl part of the arylcarbonyl, the heterocyclyl, and the heterocyclyl part of the heterocyclylalkyl and the heterocyclylcarbonyl are further optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, and nitro.

The term "arylalkenyl," as used herein, refers to an alkenyl group substituted with one, two, or three aryl groups.

The term "arylalkoxy," as used herein, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through an alkoxy group.

The term "arylalkoxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three arylalkoxy groups.

The term "arylalkoxyalkylcarbonyl," as used herein, refers to an arylalkoxyalkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "arylalkoxycarbonyl," as used herein, refers to an arylalkoxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "arylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three aryl groups. The alkyl part of the arylalkyl is further optionally substituted with one or two additional groups independently selected from alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heterocyclyl, hydroxy, and $-NR^cR^d$, wherein the heterocyclyl is further optionally substitued with one or two substituents independently selected from alkoxy, alkyl, unsubstituted aryl, unsubstituted arylalkoxy, unsubstituted arylalkoxycarbonyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, and $-NR^xR^y$.

The term "arylalkylcarbonyl," as used herein, refers to an arylalkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "arylcarbonyl," as used herein, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "aryloxy," as used herein, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "aryloxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three aryloxy groups.

The term "aryloxycarbonyl," as used herein, refers to an aryloxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "arylsulfonyl," as used herein, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through a sulfonyl group.

The terms "Cap" and "cap" as used herein, refer to the group which is placed on the nitrogen atom of the terminal nitrogen-containing ring, i.e., the pyrrolidine rings of the compound of Formula (I). It should be understood that "Cap" or "cap" can refer to the reagent used to append the group to the terminal nitrogen-containing ring or to the fragment in the final product, i.e., "Cap-51" or "The Cap-51 fragment found in Example 5".

The term "carbonyl," as used herein, refers to -C(O)-.

The term "carboxy," as used herein, refers to $-CO_2H$.

The term "cyano," as used herein, refers to -CN.

The term "cycloalkyl," as used herein, refers to a saturated monocyclic, hydrocarbon ring system having three to seven carbon atoms and zero heteroatoms.

Representative examples of cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. The cycloalkyl groups of the present disclosure are optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from alkoxy, alkyl, aryl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heterocyclyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, and $-NR^xR^y$, wherein the aryl and the heterocyclyl are futher optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, and nitro.

The term "(cycloalkyl)alkenyl," as used herein, refers to an alkenyl group substituted with one, two, or three cycloalkyl groups.

The term "(cycloalkyl)alkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three cycloalkyl groups. The alkyl part of the (cycloalkyl)alkyl is further optionally substituted with one or two groups independently selected from hydroxy and $-NR^cR^d$.

The term "cycloalkyloxy," as used herein, refers to a cycloalkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "cycloalkyloxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three cycloalkyloxy groups.

The term "cycloalkylsulfonyl," as used herein, refers to a cycloalkyl group attached to the parent molecular moiety through a sulfonyl group.

The term "formyl," as used herein, refers to -CHO.

The terms "halo" and "halogen," as used herein, refer to F, Cl, Br, or I.

The term "haloalkoxy," as used herein, refers to a haloalkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "haloalkoxycarbonyl," as used herein, refers to a haloalkoxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "haloalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted by one, two, three, or four halogen atoms.

The term "heterocyclyl," as used herein, refers to a four-, five-, six-, or seven-membered ring containing one, two, three, or four heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. The four-membered ring has zero double bonds, the five-membered ring has zero to two double bonds, and the six- and seven-membered rings have zero to three double bonds. The term "heterocyclyl" also

includes bicyclic groups in which the heterocyclyl ring is fused to another monocyclic heterocyclyl group, or a four- to six-membered aromatic or non-aromatic carbocyclic ring; as well as bridged bicyclic groups such as 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl, 2-azabicyclo[2.2.2]oc-2-tyl, and 2-azabicyclo[2.2.2]oc-3-tyl. The heterocyclyl groups of the present disclosure can be attached to the parent molecular moiety through any carbon atom or nitrogen atom in the group. Examples of heterocyclyl groups include, but are not limited to, benzothienyl, furyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrrolidinyl, pyrrolopyridinyl, pyrrolyl, thiazolyl, thienyl, thiomorpholinyl, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl, 2-azabicyclo[2.2.2]oc-2-tyl, and 2-azabicyclo[2.2.2]oc-3-tyl. The heterocyclyl groups of the present disclosure are optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, a second heterocyclyl group, heterocyclylalkyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^xR^y$, $(NR^xR^y)$alkyl, and oxo, wherein the alkyl part of the arylalkyl and the heterocyclylalkyl are unsubstituted and wherein the aryl, the aryl part of the arylalkyl, the aryl part of the arylcarbonyl, the second heterocyclyl group, and the heterocyclyl part of the heterocyclylalkyl and the heterocyclylcarbonyl are further optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, and nitro.

The term "heterocyclylalkenyl," as used herein, refers to an alkenyl group substituted with one, two, or three heterocyclyl groups.

The term "heterocyclylalkoxy," as used herein, refers to a heterocyclyl group attached to the parent molecular moiety through an alkoxy group.

The term "heterocyclylalkoxycarbonyl," as used herein, refers to a heterocyclylalkoxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "heterocyclylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three heterocyclyl groups. The alkyl part of the heterocyclylalkyl is further optionally substituted with one or two additional groups independently selected from alkoxy, alkylcarbonyloxy, aryl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, and $-NR^cR^d$, wherein the aryl is further optionally substitued with

one or two substituents independently selected from alkoxy, alkyl, unsubstituted aryl, unsubstitued arylalkoxy, unsubstituted arylalkoxycarbonyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, and -$NR^xR^y$.

The term "heterocyclylalkylcarbonyl," as used herein, refers to a heterocyclylalkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "heterocyclylcarbonyl," as used herein, refers to a heterocyclyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "heterocyclyloxy," as used herein, refers to a heterocyclyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "heterocyclyloxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three heterocyclyloxy groups.

The term "heterocyclyloxycarbonyl," as used herein, refers to a heterocyclyloxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "hydroxy," as used herein, refers to -OH.

The term "hydroxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three hydroxy groups.

The term "hydroxyalkylcarbonyl," as used herein, refers to a hydroxyalkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "nitro," as used herein, refers to -$NO_2$.

The term "-$NR^aR^b$," as used herein, refers to two groups, $R^a$ and $R^b$, which are attached to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. $R^a$ and $R^b$ are independently selected from hydrogen, alkenyl, and alkyl.

The term "($NR^aR^b$)alkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three -$NR^aR^b$ groups.

The term "($NR^aR^b$)carbonyl," as used herein, refers to an -$NR^aR^b$ group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "-$NR^cR^d$," as used herein, refers to two groups, $R^c$ and $R^d$, which are attached to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. $R^c$ and $R^d$ are independently selected from hydrogen, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, cycloalkyl,

cycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heterocyclyl, heterocyclylalkoxycarbonyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, heterocyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, ($NR^eR^f$)alkyl, ($NR^eR^f$)alkylcarbonyl, ($NR^eR^f$)carbonyl, ($NR^eR^f$)sulfonyl, -C(NCN)OR', and -C(NCN)$NR^xR^y$, wherein R' is selected from alkyl and unsubstituted phenyl, and wherein the alkyl part of the arylalkyl, the arylalkylcarbonyl, the heterocyclylalkyl, and the heterocyclylalkylcarbonyl are further optionally substituted with one -$NR^eR^f$ group; and wherein the aryl, the aryl part of the arylalkoxycarbonyl, the arylalkyl, the arylalkylcarbonyl, the arylcarbonyl, the aryloxycarbonyl, and the arylsulfonyl, the heterocyclyl, and the heterocyclyl part of the heterocyclylalkoxycarbonyl, the heterocyclylalkyl, the heterocyclylalkylcarbonyl, the heterocyclylcarbonyl, and the heterocyclyloxycarbonyl are further optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, and nitro.

The term "($NR^cR^d$)alkenyl," as used herein, refers to an alkenyl group substituted with one, two, or three -$NR^cR^d$ groups.

The term "($NR^cR^d$)alkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three -$NR^cR^d$ groups. The alkyl part of the ($NR^cR^d$)alkyl is further optionally substituted with one or two additional groups selected from alkoxy, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkylsulfanyl, arylalkoxyalkylcarbonyl, carboxy, heterocyclyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, and ($NR^eR^f$)carbonyl; wherein the heterocyclyl is further optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, and nitro.

The term "($NR^cR^d$)carbonyl," as used herein, refers to an -$NR^cR^d$ group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "-$NR^eR^f$," as used herein, refers to two groups, $R^e$ and $R^f$, which are attached to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. $R^e$ and $R^f$ are independently selected from hydrogen, alkyl, unsubstituted aryl, unsubstituted arylalkyl, unsubstituted cycloalkyl, unsubstituted (cyclolalkyl)alkyl, unsubstituted heterocyclyl, unsubstituted heterocyclylalkyl, ($NR^xR^y$)alkyl, and ($NR^xR^y$)carbonyl.

The term "($NR^eR^f$)alkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three -$NR^eR^f$ groups.

The term "$(NR^eR^f)$alkylcarbonyl," as used herein, refers to an $(NR^eR^f)$alkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "$(NR^eR^f)$carbonyl," as used herein, refers to an $-NR^eR^f$ group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "$(NR^eR^f)$sulfonyl," as used herein, refers to an $-NR^eR^f$ group attached to the parent molecular moiety through a sulfonyl group.

The term "$-NR^xR^y$," as used herein, refers to two groups, $R^x$ and $R^y$, which are attached to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. $R^x$ and $R^y$ are independently selected from hydrogen, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, unsubstituted aryl, unsubstituted arylalkoxycarbonyl, unsubstituted arylalkyl, unsubstituted cycloalkyl, unsubstituted heterocyclyl, and $(NR^{x'}R^{y'})$carbonyl, wherein $R^{x'}$ and $R^{y'}$ are independently selected from hydrogen and alkyl.

The term "$(NR^xR^y)$alkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three $-NR^xR^y$ groups.

The term "$(NR^xR^y)$carbonyl," as used herein, refers to an $-NR^xR^y$ group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "oxo," as used herein, refers to =O.

The term "spirocyclyl," as used herein, refers to an alkylene diradical, each end of which is attached to the same carbon atom of the parent molecular moiety forming a bicyclic moiety.

The term "sulfonyl," as used herein, refers to $-SO_2-$.

The term "trialkylsilyl," as used herein, refers to $-SiR_3$, wherein R is alkyl. The R groups may be the same or different.

The term "trialkylsilylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three trialkylsilyl groups.

The term "trialkylsilylalkoxy," as used herein, refers to a trialkylsilylalkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "trialkylsilylalkoxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three trialkylsilylalkoxy groups.

Asymmetric centers exist in the compounds of the present disclosure. These centers are designated by the symbols "R" or "S", depending on the configuration of substituents around the chiral carbon atom. It should be understood that the disclosure encompasses all stereochemical isomeric forms, or mixtures thereof,

which possess the ability to inhibit NS5A. Individual stereoisomers of compounds can be prepared synthetically from commercially available starting materials which contain chiral centers or by preparation of mixtures of enantiomeric products followed by separation such as conversion to a mixture of diastereomers followed by separation or recrystallization, chromatographic techniques, or direct separation of enantiomers on chiral chromatographic columns. Starting compounds of particular stereochemistry are either commercially available or can be made and resolved by techniques known in the art.

Certain compounds of the present disclosure may also exist in different stable conformational forms which may be separable. Torsional asymmetry due to restricted rotation about an asymmetric single bond, for example because of steric hindrance or ring strain, may permit separation of different conformers. The present disclosure includes each conformational isomer of these compounds and mixtures thereof.

The term "compounds of the present disclosure", and equivalent expressions, are meant to embrace compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable enantiomers, diastereomers, and salts thereof. Similarly, references to intermediates are meant to embrace their salts where the context so permits.

The compounds of the present disclosure can exist as pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salt," as used herein, represents salts or zwitterionic forms of the compounds of the present disclosure which are water or oil-soluble or dispersible, which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and are effective for their intended use The salts can be prepared during the final isolation and purification of the compounds or separately by reacting a suitable nitrogen atom with a suitable acid. Representative acid addition salts include acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate; digluconate, dihydrobromide, diydrochloride, dihydroiodide, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, formate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, mesitylenesulfonate, methanesulfonate, naphthylenesulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate, oxalate,

palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylproprionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, trichloroacetate, trifluoroacetate, phosphate, glutamate, bicarbonate, para-toluenesulfonate, and undecanoate. Examples of acids which can be employed to form pharmaceutically acceptable addition salts include inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, and phosphoric, and organic acids such as oxalic, maleic, succinic, and citric.

Basic addition salts can be prepared during the final isolation and purification of the compounds by reacting a carboxy group with a suitable base such as the hydroxide, carbonate, or bicarbonate of a metal cation or with ammonia or an organic primary, secondary, or tertiary amine. The cations of pharmaceutically acceptable salts include lithium, sodium, potassium, calcium, magnesium, and aluminum, as well as nontoxic quaternary amine cations such as ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, diethylamine, ethylamine, tributylamine, pyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, N-methylmorpholine, dicyclohexylamine, procaine, dibenzylamine, N,N-dibenzylphenethylamine, and N,N'-dibenzylethylenediamine. Other representative organic amines useful for the formation of base addition salts include ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperidine, and piperazine.

When it is possible that, for use in therapy, therapeutically effective amounts of a compound of Formula (I), as well as pharmaceutically acceptable salts thereof, may be administered as the raw chemical, it is possible to present the active ingredient as a pharmaceutical composition. Accordingly, the disclosure further provides pharmaceutical compositions, which include therapeutically effective amounts of compounds of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. The term "therapeutically effective amount," as used herein, refers to the total amount of each active component that is sufficient to show a meaningful patient benefit, e.g., a reduction in viral load. When applied to an individual active ingredient, administered alone, the term refers to that ingredient alone. When applied to a combination, the term refers to combined amounts of the active ingredients that result in the therapeutic effect, whether administered in combination, serially, or simultaneously. The compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, are as

described above. The carrier(s), diluent(s), or excipient(s) must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof. In accordance with another aspect of the present disclosure there is also provided a process for the preparation of a pharmaceutical formulation including admixing a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. The term "pharmaceutically acceptable," as used herein, refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and are effective for their intended use.

Pharmaceutical formulations may be presented in unit dose forms containing a predetermined amount of active ingredient per unit dose. Dosage levels of between about 0.01 and about 250 milligram per kilogram ("mg/kg") body weight per day, preferably between about 0.05 and about 100 mg/kg body weight per day of the compounds of the present disclosure are typical in a monotherapy for the prevention and treatment of HCV mediated disease. Typically, the pharmaceutical compositions of this disclosure will be administered from about 1 to about 5 times per day or alternatively, as a continuous infusion. Such administration can be used as a chronic or acute therapy. The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending on the condition being treated, the severity of the condition, the time of administration, the route of administration, the rate of excretion of the compound employed, the duration of treatment, and the age, gender, weight, and condition of the patient. Preferred unit dosage formulations are those containing a daily dose or sub-dose, as herein above recited, or an appropriate fraction thereof, of an active ingredient. Treatment may be initiated with small dosages substantially less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. In general, the compound is most desirably administered at a concentration level that will generally afford antivirally effective results without causing any harmful or deleterious side effects.

When the compositions of this disclosure comprise a combination of a

compound of the present disclosure and one or more additional therapeutic or prophylactic agent, both the compound and the additional agent are usually present at dosage levels of between about 10 to 150%, and more preferably between about 10 and 80% of the dosage normally administered in a monotherapy regimen.

Pharmaceutical formulations may be adapted for administration by any appropriate route, for example by the oral (including buccal or sublingual), rectal, nasal, topical (including buccal, sublingual, or transdermal), vaginal, or parenteral (including subcutaneous, intracutaneous, intramuscular, intra-articular, intrasynovial, intrasternal, intrathecal, intralesional, intravenous, or intradermal injections or infusions) route. Such formulations may be prepared by any method known in the art of pharmacy, for example by bringing into association the active ingredient with the carrier(s) or excipient(s). Oral administration or administration by injection are preferred.

Pharmaceutical formulations adapted for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets; powders or granules; solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; edible foams or whips; or oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil emulsions.

For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with an oral, non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water, and the like. Powders are prepared by comminuting the compound to a suitable fine size and mixing with a similarly comminuted pharmaceutical carrier such as an edible carbohydrate, as, for example, starch or mannitol. Flavoring, preservative, dispersing, and coloring agent can also be present.

Capsules are made by preparing a powder mixture, as described above, and filling formed gelatin sheaths. Glidants and lubricants such as colloidal silica, talc, magnesium stearate, calcium stearate, or solid polyethylene glycol can be added to the powder mixture before the filling operation. A disintegrating or solubilizing agent such as agar-agar, calcium carbonate, or sodium carbonate can also be added to improve the availability of the medicament when the capsule is ingested.

Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents, and coloring agents can also be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or beta-

lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium chloride, and the like. Disintegrators include, without limitation, starch, methyl cellulose, agar, betonite, xanthan gum, and the like. Tablets are formulated, for example, by preparing a powder mixture, granulating or slugging, adding a lubricant and disintegrant, and pressing into tablets. A powder mixture is prepared by mixing the compound, suitable comminuted, with a diluent or base as described above, and optionally, with a binder such as carboxymethylcellulose, an aliginate, gelating, or polyvinyl pyrrolidone, a solution retardant such as paraffin, a resorption accelerator such as a quaternary salt and/or and absorption agent such as betonite, kaolin, or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by wetting with a binder such as syrup, starch paste, acadia mucilage, or solutions of cellulosic or polymeric materials and forcing through a screen. As an alternative to granulating, the powder mixture can be run through the tablet machine and the result is imperfectly formed slugs broken into granules. The granules can be lubricated to prevent sticking to the tablet forming dies by means of the addition of stearic acid, a stearate salt, talc, or mineral oil. The lubricated mixture is then compressed into tablets. The compounds of the present disclosure can also be combined with a free flowing inert carrier and compressed into tablets directly without going through the granulating or slugging steps. A clear or opaque protective coating consisting of a sealing coat of shellac, a coating of sugar or polymeric material, and a polish coating of wax can be provided. Dyestuffs can be added to these coatings to distinguish different unit dosages.

Oral fluids such as solution, syrups, and elixirs can be prepared in dosage unit form so that a given quantity contains a predetermined amount of the compound. Syrups can be prepared by dissolving the compound in a suitably flavored aqueous solution, while elixirs are prepared through the use of a non-toxic vehicle. Solubilizers and emulsifiers such as ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxyethylene sorbitol ethers, preservatives, flavor additive such as peppermint oil or natural sweeteners, or saccharin or other artificial sweeteners, and the like can also be added.

Where appropriate, dosage unit formulations for oral administration can be

microencapsulated. The formulation can also be prepared to prolong or sustain the release as for example by coating or embedding particulate material in polymers, wax, or the like.

The compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phopholipids, such as cholesterol, stearylamine, or phophatidylcholines.

The compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof may also be delivered by the use of monoclonal antibodies as individual carriers to which the compound molecules are coupled. The compounds may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamidephenol, polyhydroxyethylaspartamidephenol, or polyethyleneoxidepolylysine substituted with palitoyl residues. Furthermore, the compounds may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates, and cross-linked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

Pharmaceutical formulations adapted for transdermal administration may be presented as discrete patches intended to remain in intimate contact with the epidermis of the recipient for a prolonged period of time. For example, the active ingredient may be delivered from the patch by iontophoresis as generally described in *Pharmaceutical Research* 1986, *3*(6), 318.

Pharmaceutical formulations adapted for topical administration may be formulated as ointments, creams, suspensions, lotions, powders, solutions, pastes, gels, sprays, aerosols, or oils.

Pharmaceutical formulations adapted for rectal administration may be presented as suppositories or as enemas.

Pharmaceutical formulations adapted for nasal administration wherein the carrier is a solid include a course powder having a particle size for example in the range 20 to 500 microns which is administered in the manner in which snuff is taken, *i.e.*, by rapid inhalation through the nasal passage from a container of the powder

held close up to the nose. Suitable formulations wherein the carrier is a liquid, for administration as a nasal spray or nasal drops, include aqueous or oil solutions of the active ingredient.

Pharmaceutical formulations adapted for administration by inhalation include fine particle dusts or mists, which may be generated by means of various types of metered, dose pressurized aerosols, nebulizers, or insufflators.

Pharmaceutical formulations adapted for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams, or spray formulations.

Pharmaceutical formulations adapted for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats, and soutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules, and tablets.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavoring agents.

The term "patient" includes both human and other mammals.

The term "treating" refers to: (i) preventing a disease, disorder or condition from occurring in a patient that may be predisposed to the disease, disorder, and/or condition but has not yet been diagnosed as having it; (ii) inhibiting the disease, disorder, or condition, i.e., arresting its development; and (iii) relieving the disease, disorder, or condition, i.e., causing regression of the disease, disorder, and/or condition.

The compounds of the present disclosure can also be administered with a cyclosporin, for example, cyclosporin A. Cyclosporin A has been shown to be active against HCV in clinical trials (*Hepatology* 2003, *38*, 1282; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, *313*, 42; *J. Gastroenterol.* 2003, *38*, 567).

Table 1 below lists some illustrative examples of compounds that can be administered with the compounds of this disclosure. The compounds of the disclosure can be administered with other anti-HCV activity compounds in combination therapy, either jointly or separately, or by combining the compounds into a composition.

*Table 1*

| *Brand Name* | *Physiological Class* | *Type of Inhibitor or Target* | *Source Company* |
|---|---|---|---|
| NIM811 | | Cyclophilin Inhibitor | Novartis |
| Zadaxin | | Immunomodulator | Sciclone |
| Suvus | | Methylene blue | Bioenvision |
| Actilon (CPG10101) | | TLR9 agonist | Coley |
| Batabulin (T67) | Anticancer | β-tubulin inhibitor | Tularik Inc., South San Francisco, CA |
| ISIS 14803 | Antiviral | antisense | ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., New York, NY |
| Summetrel | Antiviral | antiviral | Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA |
| GS-9132 (ACH-806) | Antiviral | HCV Inhibitor | Achillion / Gilead |
| Pyrazolopyrimidine compounds and salts From WO-2005047288 26 May 2005 | Antiviral | HCV Inhibitors | Arrow Therapeutics Ltd. |
| Levovirin | Antiviral | IMPDH inhibitor | Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA |

| *Brand Name* | *Physiological Class* | *Type of Inhibitor or Target* | *Source Company* |
|---|---|---|---|
| Merimepodib (VX-497) | Antiviral | IMPDH inhibitor | Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA |
| XTL-6865 (XTL-002) | Antiviral | monoclonal antibody | XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal |
| Telaprevir (VX-950, LY-570310) | Antiviral | NS3 serine protease inhibitor | Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN |
| HCV-796 | Antiviral | NS5B Replicase Inhibitor | Wyeth / Viropharma |
| NM-283 | Antiviral | NS5B Replicase Inhibitor | Idenix / Novartis |
| GL-59728 | Antiviral | NS5B Replicase Inhibitor | Gene Labs / Novartis |
| GL-60667 | Antiviral | NS5B Replicase Inhibitor | Gene Labs / Novartis |
| 2'C MeA | Antiviral | NS5B Replicase Inhibitor | Gilead |
| PSI 6130 | Antiviral | NS5B Replicase Inhibitor | Roche |
| R1626 | Antiviral | NS5B Replicase Inhibitor | Roche |
| 2'C Methyl adenosine | Antiviral | NS5B Replicase Inhibitor | Merck |
| JTK-003 | Antiviral | RdRp inhibitor | Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan |

| *Brand Name* | *Physiological Class* | *Type of Inhibitor or Target* | *Source Company* |
|---|---|---|---|
| Levovirin | Antiviral | ribavirin | ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA |
| Ribavirin | Antiviral | ribavirin | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| Viramidine | Antiviral | Ribavirin Prodrug | Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA |
| Heptazyme | Antiviral | ribozyme | Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO |
| BILN-2061 | Antiviral | serine protease inhibitor | Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany |
| SCH 503034 | Antiviral | serine protease inhibitor | Schering Plough |
| Zadazim | Immune modulator | Immune modulator | SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA |
| Ceplene | Immunomodulator | immune modulator | Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA |
| CellCept | Immunosuppressant | HCV IgG immunosuppressant | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland |

| *Brand Name* | *Physiological Class* | *Type of Inhibitor or Target* | *Source Company* |
|---|---|---|---|
| Civacir | Immunosuppressant | HCV IgG immunosuppressant | Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL |
| Albuferon - α | Interferon | albumin IFN-α2b | Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD |
| Infergen A | Interferon | IFN alfacon-1 | InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA |
| Omega IFN | Interferon | IFN-ω | Intarcia Therapeutics |
| IFN-β and EMZ701 | Interferon | IFN-β and EMZ701 | Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada |
| Rebif | Interferon | IFN-β1a | Serono, Geneva, Switzerland |
| Roferon A | Interferon | IFN-α2a | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland |
| Intron A | Interferon | IFN-α2b | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| Intron A and Zadaxin | Interferon | IFN-α2b/α1-thymosin | RegeneRx Biopharmiceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA |

| *Brand Name* | *Physiological Class* | *Type of Inhibitor or Target* | *Source Company* |
|---|---|---|---|
| Rebetron | Interferon | IFN-α2b/ribavirin | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| Actimmune | Interferon | INF-γ | InterMune Inc., Brisbane, CA |
| Interferon-β | Interferon | Interferon-β-1a | Serono |
| Multiferon | Interferon | Long lasting IFN | Viragen/Valentis |
| Wellferon | Interferon | lymphoblastoid IFN-αn1 | GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK |
| Omniferon | Interferon | natural IFN-α | Viragen Inc., Plantation, FL |
| Pegasys | Interferon | PEGylated IFN-α2a | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland |
| Pegasys and Ceplene | Interferon | PEGylated IFN-α2a/ immune modulator | Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA |
| Pegasys and Ribavirin | Interferon | PEGylated IFN-α2a/ribavirin | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland |
| PEG-Intron | Interferon | PEGylated IFN-α2b | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| PEG-Intron / Ribavirin | Interferon | PEGylated IFN-α2b/ribavirin | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |

| *Brand Name* | *Physiological Class* | *Type of Inhibitor or Target* | *Source Company* |
|---|---|---|---|
| IP-501 | Liver protection | antifibrotic | Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA |
| IDN-6556 | Liver protection | caspase inhibitor | Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA |
| ITMN-191 (R-7227) | Antiviral | serine protease inhibitor | InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA |
| GL-59728 | Antiviral | NS5B Replicase Inhibitor | Genelabs |
| ANA-971 | Antiviral | TLR-7 agonist | Anadys |

The compounds of the present disclosure may also be used as laboratory reagents. Compounds may be instrumental in providing research tools for designing of viral replication assays, validation of animal assay systems and structural biology studies to further enhance knowledge of the HCV disease mechanisms. Further, the compounds of the present disclosure are useful in establishing or determining the binding site of other antiviral compounds, for example, by competitive inhibition.

The compounds of this disclosure may also be used to treat or prevent viral contamination of materials and therefore reduce the risk of viral infection of laboratory or medical personnel or patients who come in contact with such materials, e.g., blood, tissue, surgical instruments and garments, laboratory instruments and garments, and blood collection or transfusion apparatuses and materials.

This disclosure is intended to encompass compounds having Formula (I) when prepared by synthetic processes or by metabolic processes including those occurring in the human or animal body (*in vivo*) or processes occurring *in vitro*.

The abbreviations used in the present application, including particularly in the illustrative schemes and examples which follow, are well-known to those skilled in the art. Some of the abbreviations used are as follows: HATU for O-(7-

azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate; $NH_4OAc$ for ammonium acetate; Boc or BOC for tert-butoxycarbonyl; NBS for N-bromosuccinimide; TFA for trifluoroacetic acid; MeOH for methanol; DMSO for dimethylsulfoxide; THF for tetrahydrofuran; RT for room temperature or retention time (context will dictate); $t_R$ for retention time; DMAP for 4-dimethylaminopyridine; EDCI for 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride; DEA for diethylamine; DBU for 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; t-$Bu_3P$ for tri-*tert*-butylphosphine; HMDS for hexamethyldisilazide; DMF for N,N-dimethylformamide; EtOAc or EtOAC for ethyl acetate; $Me_2S$ for dimethylsulfide; $Et_3N$ or TEA for triethylamine; LiHMDS for lithium hexamethyldisilazide; DIBAL for diisobutyl aluminum hydride; TBDMSCl for tert-butyldimethylsilyl chloride; iPrOH for isopropyl alcohol; Cb z for carbobenzyloxy; $iPr_2EtN$ or DIPEA or DIEA for diisopropylethylamine; BnBr for benzyl bromide; KOAc for potassium acetate; CAN for ceric ammonium nitrate; SEM-Cl for (trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride; $Me_2NH$ for dimethylamine; TMS for trimethylsilyl; OAc for acetate; $PPh_3$ for triphenylphosphine; MeI for methyl iodide; MeCN for acetonitrile; n-BuLi for n-butyllithium; and TBDMSOTf for *tert*-butyldimethylsilyl triflate.

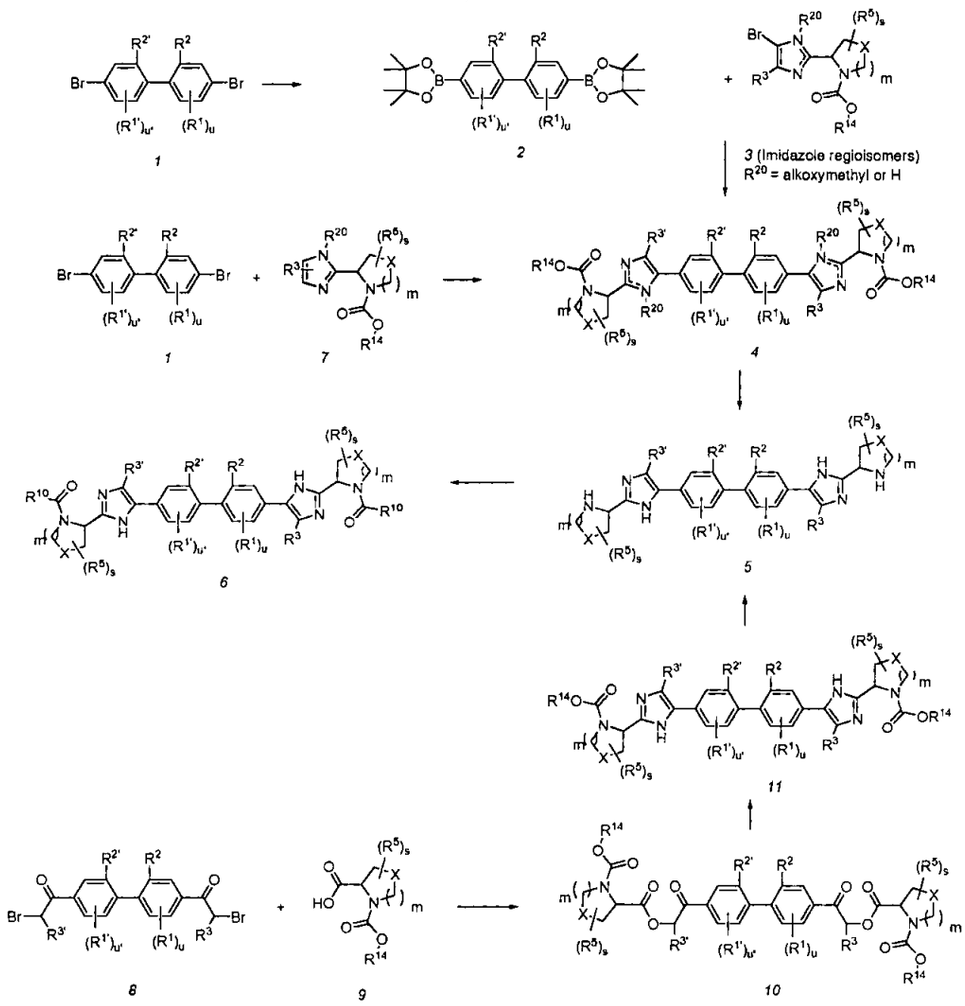
The compounds and processes of the present disclosure will be better understood in connection with the following synthetic schemes which illustrate the methods by which the compounds of the present disclosure may be prepared. Starting materials can be obtained from commercial sources or prepared by well-established literature methods known to those of ordinary skill in the art. It will be readily apparent to one of ordinary skill in the art that the compounds defined above can be synthesized by substitution of the appropriate reactants and agents in the syntheses shown below. It will also be readily apparent to one skilled in the art that the selective protection and deprotection steps, as well as the order of the steps themselves, can be carried out in varying order, depending on the nature of the variables to successfully complete the syntheses below. The variables are as defined above unless otherwise noted below.

Scheme 1:

Dibromide *1* could be elaborated to boronate ester *2* and then coupled with bromoimidazole *3* using standard Suzuki-Miayura coupling conditions (*Journal of*

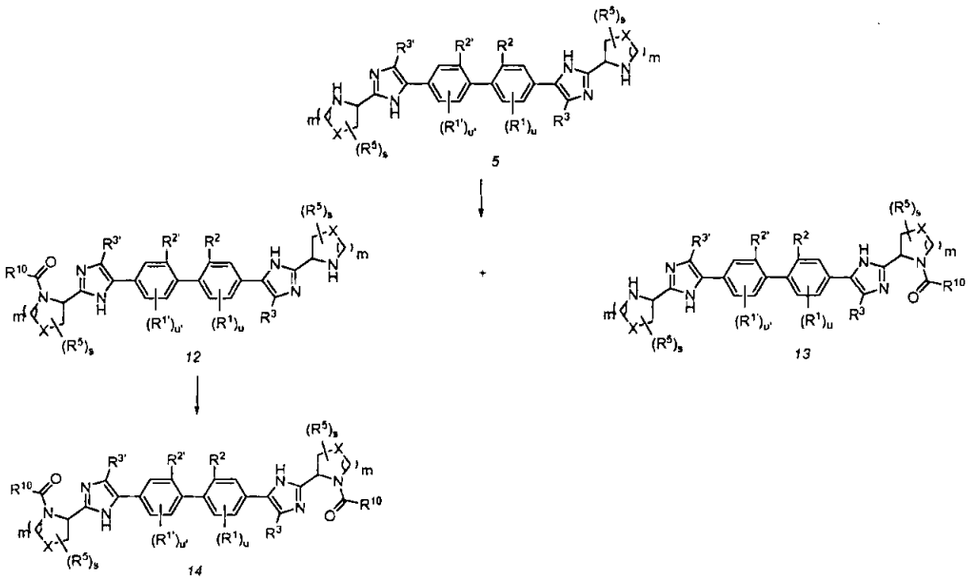
*Organic Chemistry* 1995, *60*, 7508; *Angew Chem. Int. Ed. Engl* 2001, 40, 4544, or variation thereof). It should be noted that the boronic acid analog of *2* may be used in place of the ester, and that imidazole *3* could be employed as a mixture of regioisomers, regarding the position of $R^{20}$, and is inconsequential to the final outcome of the synthetic route. Deprotection of the pyrrolidine group of *4*, in the case where $R^{14}$ = t-butyl, could be accomplished by treatment with strong acid such as HCl or trifluoroacetic acid. Acylation of *5* can be accomplished under standard acylation conditions. A coupling reagent such as HATU in combination with an amine base such as Hunig's base can be used in this regard. Alternatively, *5* may be reacted with an isocyanate or a carbamoyl chloride to provide compounds of formula *6* where $R^{10}$ is an amine. Pyrrolidine *5* can also be reacted with chloroformates to afford *6* where $R^{10}$ is an alcohol.

Intermediates *4* could also be prepared through an alternative route. The coupling of bromide *1* with imidazole *7* under palladium assisted electophilic aromatic substitution condition could afford *4* (*Org. Let.* 2003, 5, 4835). Alkylation of keto-bromide *8* with appropriately substituted acid *9* could afford ketoester *10*, which could be cyclized into imidazole *11* by reacting with $NH_4OAc$ in solvents such as toluene, under thermal or microwave heating conditions. Conversion of *11* to *5* is accomplished in analogous fashion to the methods used to prepare *5* from *4*.




Scheme 2:

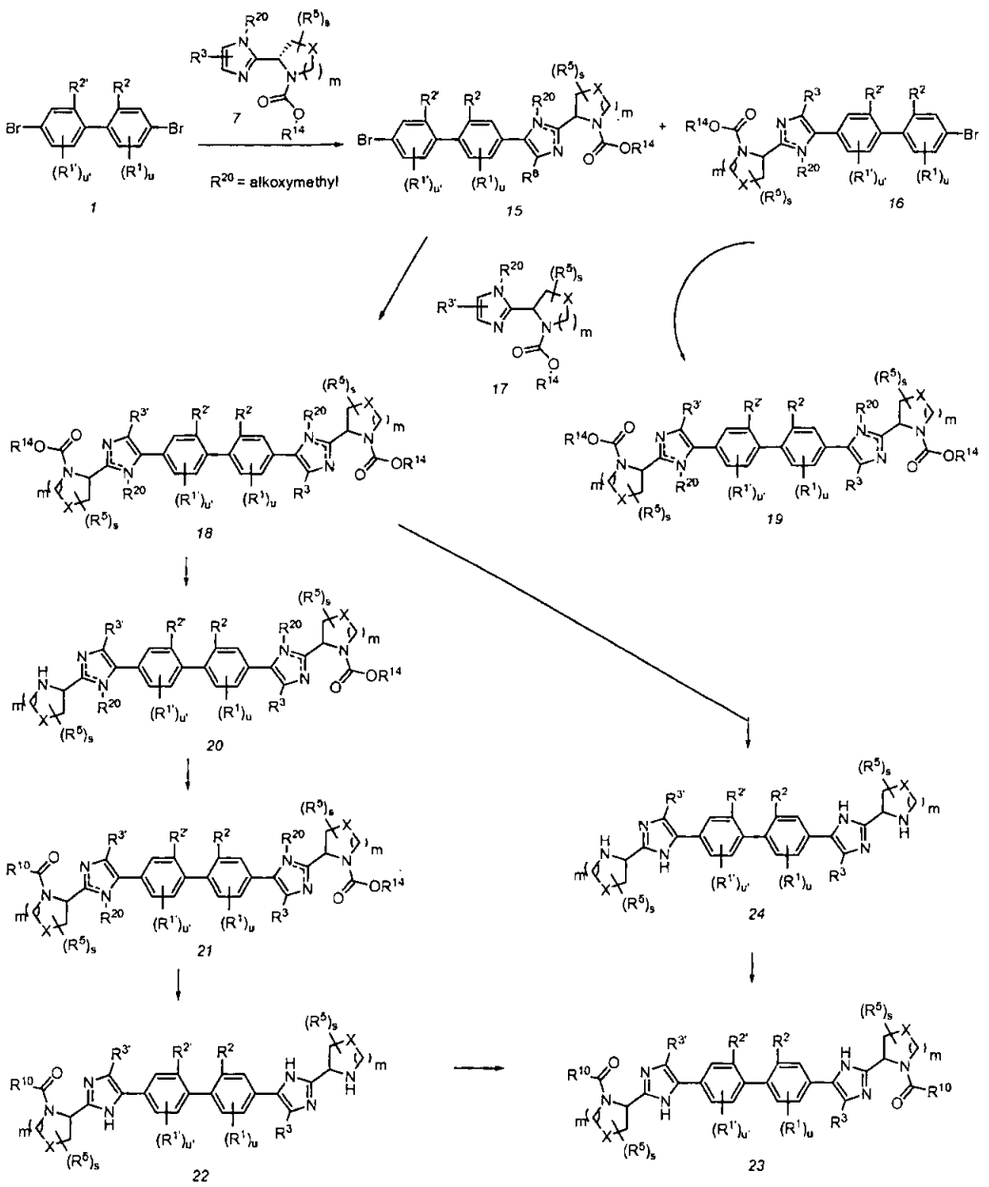
Pyrrolidine *5* can be converted to a separable mixture of amides *12* and *13*, using standard amide coupling conditions such as HATU with an amine base, such as Hunig's base. By employing the same coupling conditions, either of the mono-derivitized products (*12* or *13*) could be converted to *14*, where the $R^{10}$ groups on the two pyrrolidine moieties could be different or the same. In the event where the two $R^{10}$ groups of *14* are the same, it will be identical with *6*.



Scheme 3:

Compounds such as *18* (or its regioisomer *19*) could be synthesized from dibromide *1* by integrating the two imidazopyrrolidines *7* and *17* in a sequential manner via a palladium assisted electrophilic aromatic substitution reaction. It is apparent to one of ordinary skill in the art that monocoupled products *15* and *16* might need to be separated before proceeding to the second coupling step. Mono-deprotection of the pyrrolidine moiety of *18* may be accomplished when the two $R^{14}$ groups are different. When one $R^{14}$ = benzyl, and the other $R^{14}$ = t-butyl treatment with hydrogenolytic conditions produces *20*. For example, Pd/C catalyst in the presence of hydrogen gas and a base such as potassium carbonate can be used. Acylation of *20* can be accomplished under standard acylation conditions. A coupling reagent such as HATU in combination with an amine base such as Hunig's base can be used in this regard. Alternatively, *20* may be reacted with an isocyanate, carbamoyl chloride or a chloroformate to provide compounds of formula *21* where $R^{10}$ is an amine or an alcohol. Further deprotection of *21* can be accomplished by treatment with strong acid such as HCl or trifluoroacetic acid. Standard conditions analogous to those used to convert *20* to *21*can be used to prepare *23* from *22*. In another embodiment where each $R^{14}$ = t-Bu, direct conversion of *18* to *24* can be accomplished by treatment with strong acid such as HCl or trifluoroacetic acid. Conversion of *24* to *23* is accomplished in analogous fashion to the methods used to

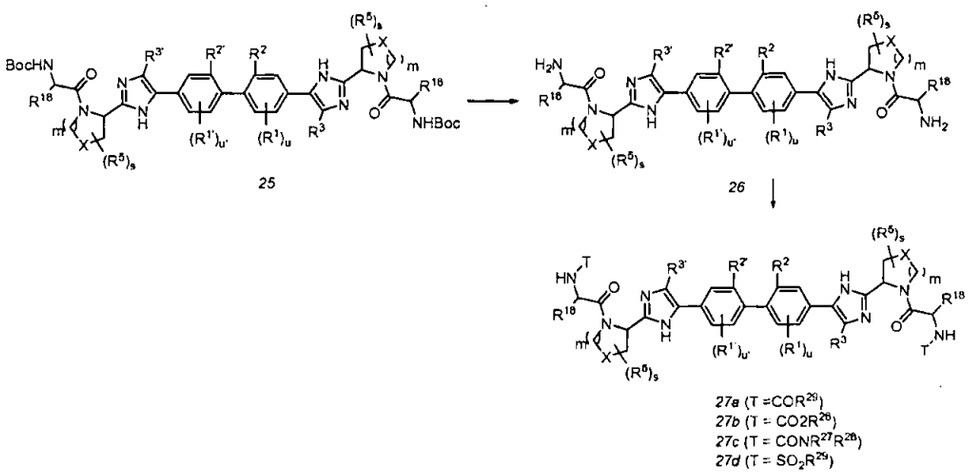
prepare *23* from *22*. In this instance, however, the caps in *23* will be identical. It is apparent to one of ordinary skill in the art that compound *19* could also be elaborated under similar route as the one described for *18* to prepare the corresponding regioisomeric final products.




Scheme 4:

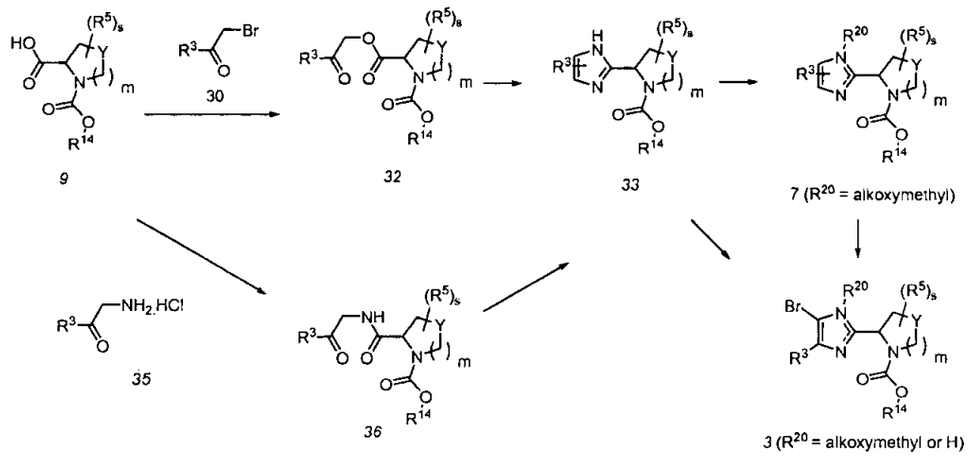
Compound *25* (*25* = *6* (Scheme 1) wherein each $R^{10}$ is -CH(NHBoc)$R^{18}$) can be converted to *26 via* treatment with strong acid such as HCl or trifluoroacetic acid.

Amine *26* could be acylated under coupling conditions such as HATU/Hunig's base to afford amide *27a*. Treatment of amine *26* with appropriate chloroformate, isocyanate or carbamoyl chloride, or sulfonyl chloride affords compounds *27b*, *27c* or *27d* respectively.




Scheme 5:

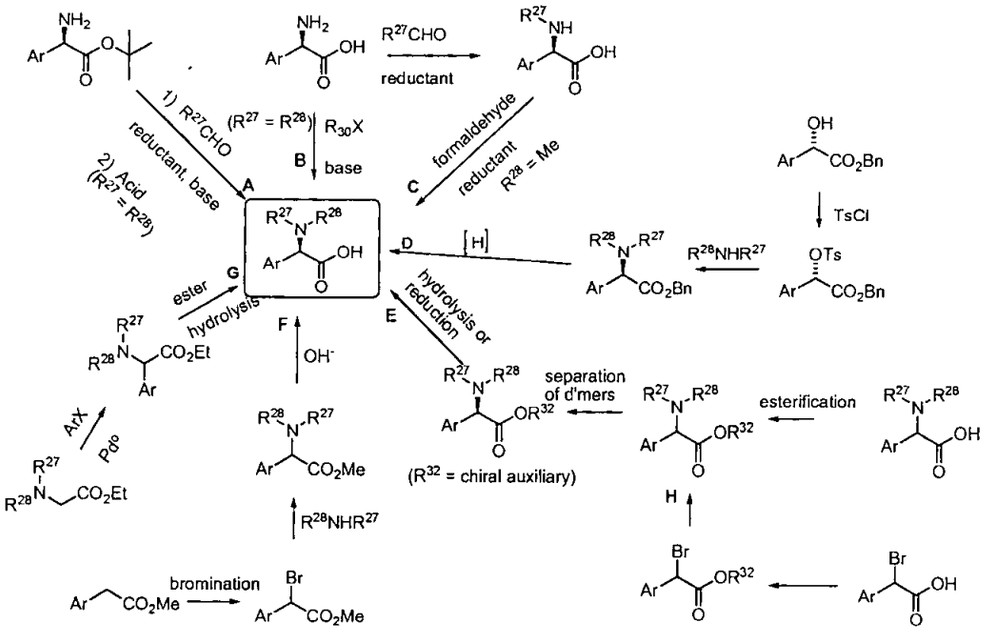
The starting materials required for the synthetic sequences depicted in Schemes 1-4 could be prepared according to the following procedures. Key intermediate *33* is prepared from keto-amide *36* or keto-ester *32 via* heating with ammonium acetate under thermal or microwave conditions. Keto-amide *36* can be prepared from *35 via* condensation with an appropriate cyclic or acyclic amino acid under standard amide formation conditions. Bromide *30* can be converted to *32* by reacting with an appropriate cyclic or acyclic N-protected amino acid in the presence of base such as Hunig's base. Bromination of *33* (or its alkoxy methyl protected derivative *7*) with a source of bromonium ion, such as bromine or NBS, results in the formation of *3*. A special case of imidazole *33* (where $R^3$ = H) can be prepared from appropriately substituted N-protected amino acids by reacting with glyoxal in a methanolic solution of ammonium hydroxide.




Scheme 6:

Substituted phenylglycine derivatives can be prepared by a number of methods exemplified below. Phenylglycine t-butyl ester can be reductively alkylated (pathyway A) with an appropriate aldehyde and a reductant such as sodium cyanoborohydride in acidic medium. Hydrolysis of the t-butyl ester can be accomplished with strong acid such as HCl or trifluoroacetic acid. Alternatively, phenylglycine can be alkylated with an alkyl halide such as ethyl iodide and a base such as sodium bicarbonate or potassium carbonate (pathway B). Pathway C illustrates reductive alkylation of phenylglycine as in pathway A followed by a second reductive alkylation with an alternate aldehyde such as formaldehyde in the presence of a reducing agent and acid. Pathway D illustrates the synthesis of substituted phenylglycines *via* the corresponding mandelic acid analogs. Conversion of the secondary alcohol to a competent leaving group can be accomplished with p-toluensulfonyl chloride. Displacement of the tosylate group with an appropriate amine followed by reductive removal of the benzyl ester can provide substituted phenylglycine derivatives. In pathway E a racemic substituted phenylglycine derivative is resolved by esterification with an enantiomerically pure chiral auxiliary such as but not limited to (+)-1-phenylethanol, (-)-1-phenylethanol, an Evan's oxazolidinone, or enantiomerically pure pantolactone. Separation of the diastereomers is accomplished *via* chromatography (silica gel, HPLC, crystallization, etc) followed by removal of the chiral auxiliary providing enantiomerically pure phenylglycine derivatives. Pathway H illustrates a synthetic sequence which intersects with pathway E wherein the aforementioned chiral auxiliary is installed

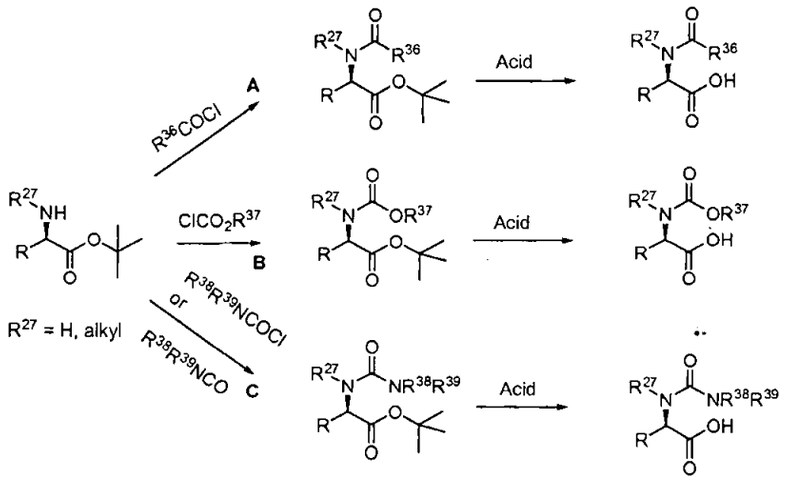
prior to amine addition. Alternatively, an ester of an arylacetic acid can be brominated with a source of bromonium ion such as bromine, N-bromosuccinimide, or $CBr_4$. The resultant benzylic bromide can be displaced with a variety of mono- or di-substituted amines in the presence of a tertiary amine base such as triethylamine or Hunig's base. Hydrolysis of the methyl ester *via* treatment with lithium hydroxide at low temperature or 6N HCl at elevated temperature provides the substituted phenylglycine derivatives. Another method is shown in pathway G. Glycine analogs can be derivatized with a variety of aryl halides in the presence of a source of palladium (0) such as palladium bis(tributylphosphine) and base such as potassium phosphate. The resultant ester can then be hydrolyzed by treatment with base or acid. It should be understood that other well known methods to prepare phenylglycine derivatives exist in the art and can be amended to provide the desired compounds in this description. It should also be understood that the final phenylglycine derivatives can be purified to enantiomeric purity greater than 98%ee *via* preparative HPLC using for example chiral column. It is apparent to one of ordinary skill in the art the approaches described for the synthesis of aromatic glycine derivatives is equally applicable to the synthesis glycine derivatives containing non-aromatic group at C-2.




20

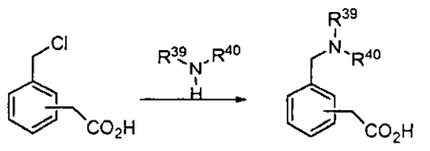
Scheme 7:

In another embodiment of the present disclosure, acylated glycine derivatives may be prepared as illustrated below. Glycine derivatives wherein the carboxylic acid is protected as an easily removed ester, may be acylated with an acid chloride in the presence of a base such as triethylamine to provide the corresponding amides (pathway A). Pathway B illustrates the acylation of the starting glycine derivative with an appropriate chloroformate while pathway C shows reaction with an appropriate isocyanate or carbamoyl chloride. Each of the three intermediates shown in pathways A – C may be deprotected by methods known by those skilled in the art (i.e., treatment of the t-butyl ester with strong base such as HCl or trifluoroacetic acid).




Scheme 8

Amino-substituted phenylacetic acids may be prepared by treatment of a chloromethylphenylacetic acid with an excess of an amine.



*Compound analysis conditions*

Purity assessment and low resolution mass analysis were conducted on a Shimadzu LC system coupled with Waters Micromass ZQ MS system. It should be noted that retention times may vary slightly between machines. The LC conditions employed in determining the retention time (RT) were:

*Condition 1*

Column = Phenomenex-Luna 3.0X 50 mm S10
Start %B = 0
Final %B = 100
Gradient time = 2 min
Stop time = 3 min
Flow Rate = 4 mL/min
Wavelength = 220 nm
Slovent A = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$
Solvent B = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$

*Condition 2*

Column = Phenomenex-Luna 4.6X50 mm S10
Start %B = 0
Final %B = 100
Gradient time = 2 min
Stop time = 3 min
Flow Rate = 5 mL/min
Wavelength = 220 nm
Slovent A = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$
Solvent B = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$

*Condition 3*

Column = HPLC XTERRA C18 3.0 x 50mm S7
Start %B = 0
Final %B = 100
Gradient time = 3 min

Stop time = 4 min
Flow Rate = 4 mL/min
Wavelength = 220 nm
Slovent A = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$
Solvent B = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$

*Condition M1*

Column: Luna 4.6X 50 mm S10
Start %B = 0
Final %B = 100
Gradient time = 3 min
Stop time = 4 min
Flow rate = 4 mL/min
Solvent A: = 95% $H_20$: 5% $CH_3CN$, 10 mm Ammonium acetate
Solvent B: = 5% $H_2O$ : 95% $CH_3CN$; 10 mm Ammonium acetate

*Synthesis of common caps*

Additional LC conditions applicable to the current section, unless noted otherwise.

*Cond.-MS-W1*

Column = XTERRA 3.0 X 50 mm S7
Start %B = 0
Final %B = 100
Gradient time = 2 min
Stop time = 3 min
Flow Rate = 5 mL/min
Wavelength = 220 nm
Solvent A = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$
Solvent B = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$

*Cond.-MS-W2*

Column = XTERRA 3.0 X 50 mm S7

| | |
|---|---|
| Start %B | = 0 |
| Final %B | = 100 |
| Gradient time | = 3 min |
| Stop time | = 4 min |
| Flow Rate | = 4 mL/min |
| Wavelength | = 220 nm |
| Solvent A | = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$ |
| Solvent B | = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$ |

*Cond.-MS-W5*

| | |
|---|---|
| Column | = XTERRA 3.0 X 50 mm S7 |
| Start %B | = 0 |
| Final %B | = 30 |
| Gradient time | = 2 min |
| Stop time | = 3 min |
| Flow Rate | = 5 mL/min |
| Wavelength | = 220 nm |
| Solvent A | = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$ |
| Solvent B | = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$ |

*Cond.-D1*

| | |
|---|---|
| Column | = XTERRA C18 3.0 X 50 mm S7 |
| Start %B | = 0 |
| Final %B | = 100 |
| Gradient time | = 3 min |
| Stop time | = 4 min |
| Flow Rate | = 4 mL/min |
| Wavelength | = 220 nm |
| Solvent A | = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$ |
| Solvent B | = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$ |

*Cond.-D2*

| | |
|---|---|
| Column | = Phenomenex-Luna 4.6 X 50 mm S10 |

| | |
|---|---|
| Start %B | = 0 |
| Final %B | = 100 |
| Gradient time | = 3 min |
| Stop time | = 4 min |
| Flow Rate | = 4 mL/min |
| Wavelength | = 220 nm |
| Solvent A | = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$ |
| Solvent B | = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$ |

*Cond.-M3*

| | |
|---|---|
| Column | = XTERRA C18 3.0 X 50 mm S7 |
| Start %B | = 0 |
| Final %B | = 40 |
| Gradient time | = 2 min |
| Stop time | = 3 min |
| Flow Rate | = 5 mL/min |
| Wavelength | = 220 nm |
| Solvent A | = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$ |
| Solvent B | = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$ |

Condition I

| | |
|---|---|
| Column | = Phenomenex-Luna 3.0 X 50 mm S10 |
| Start %B | = 0 |
| Final %B | = 100 |
| Gradient time | = 2 min |
| Stop time | = 3 min |
| Flow Rate | = 4 mL/min |
| Wavelength | = 220 nm |
| Solvent A | = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$ |
| Solvent B | = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$ |

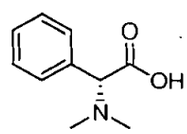
Condition II

| | |
|---|---|
| Column | = Phenomenex-Luna 4.6 X 50 mm S10 |

Start %B = 0
Final %B = 100
Gradient time = 2 min
Stop time = 3 min
Flow Rate = 5 mL/min
Wavelength = 220 nm
Solvent A = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$
Solvent B = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$

Condition III
Column = XTERRA C18 3.0 x 50mm S7
Start %B = 0
Final %B = 100
Gradient time = 3 min
Stop time = 4 min
Flow Rate = 4 mL/min
Wavelength = 220 nm
Solvent A = 0.1% TFA in 10% methanol/90%$H_2O$
Solvent B = 0.1% TFA in 90% methanol/10% $H_2O$

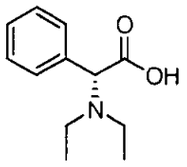
*Cap-1*




A suspension of 10% Pd/C (2.0g) in methanol (10 mL) was added to a mixture of (R)-2-phenylglycine (10g, 66.2 mmol), formaldehyde (33 mL of 37% wt. in water), 1N HCl (30 mL) and methanol (30 mL), and exposed to $H_2$ (60 psi) for 3 hours. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®), and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was recrystallized from isopropanol to provide the HCl salt of Cap-1 as a white needle (4.0 g). Optical rotation: -117.1° [c=9.95 mg/mL in $H_2O$; λ=589 nm]. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5 ppm, 500 MHz): δ 7.43-7.34 (m, 5H), 4.14 (s, 1H), 2.43 (s, 6H);

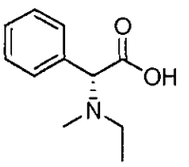
LC (Cond. I): RT=0.25; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180.10; found 180.17; HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180.1025; found 180.1017.

*Cap-2*



$NaBH_3CN$ (6.22g, 94 mmol) was added in portions over a few minutes to a cooled (ice/water) mixture of (R)-2-Phenylglycine (6.02 g, 39.8 mmol) and methanol (100 mL), and stirred for 5 minutes. Acetaldehyde (10 mL) was added dropwise over 10 minutes and stirring was continued at the same cooled temperature for 45 minutes and at ambient temperature for ~6.5 hours. The reaction mixture was cooled back with ice-water bath, treated with water (3 mL) and then quenched with a dropwise addition of concentrated HCl over ~ 45 minutes until the pH of the mixture was ~ 1.5 – 2.0. The cooling bath was removed and the stirring was continued while adding concentrated HCl in order to maintain the pH of the mixture around 1.5-2.0. The reaction mixture was stirred overnight, filtered to remove the white suspension, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude material was recrystallized from ethanol to afford the HCl salt of Cap-2 as a shining white solid in two crops (crop-1: 4.16 g; crop-2: 2.19 g). $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$=2.5 ppm, 400 MHz): 10.44 (1.00, br s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 3.15 (br m, 2H), 2.98 (br m, 2H), 1.20 (app br s, 6H). Crop-1: $[\alpha]^{25}$ -102.21° (c=0.357, $H_2O$); crop-2: $[\alpha]^{25}$ -99.7° (c=0.357, $H_2O$). LC (Cond. I): RT=0.43 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{18}NO_2$: 208.13; found 208.26.

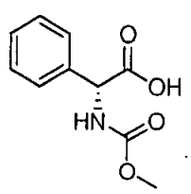
*Cap-3*



Acetaldehyde (5.0 mL, 89.1 mmol) and a suspension of 10% Pd/C (720 mg) in methanol/$H_2O$ (4mL/1 mL) was sequentially added to a cooled (~ 15 °C) mixture of (R)-2-phenylglycine (3.096g, 20.48 mmol), 1N HCl (30 mL) and methanol (40 mL). The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred under a balloon of $H_2$ for 17 hours. An additional acetaldehyde (10 mL, 178.2 mmol) was added and stirring continued under $H_2$ atmosphere for 24 hours [Note: the supply of $H_2$ was replenished as needed throughout the reaction]. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®), and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was recrystallized from isopropanol to provide the HCl salt of (R)-2-(ethylamino)-2-phenylacetic acid as a shining white solid (2.846g). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5 ppm, 400 MHz): δ 14.15 (br s, 1H), 9.55 (br s, 2H), 7.55-7.48 (m, 5H), 2.88 (br m, 1H), 2.73 (br m, 1H), 1.20 (app t, *J*=7.2, 3H). LC (Cond. I): RT=0.39 min; >95 % homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$: 180.10; found 180.18.

A suspension of 10% Pd/C (536 mg) in methanol/$H_2O$ (3 mL/1 mL) was added to a mixture of (R)-2-(ethylamino)-2-phenylacetic acid/HCl (1.492g, 6.918 mmol), formaldehyde (20 mL of 37% wt. in water), 1N HCl (20 mL) and methanol (23 mL). The reaction mixture was stirred under a balloon of $H_2$ for ~72 hours, where the $H_2$ supply was replenished as needed. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®) and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was recrystallized from isopropanol (50 mL) to provide the HCl salt of Cap-3 as a white solid (985 mg). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5 ppm, 400 MHz): δ 10.48 (br s, 1H), 7.59-7.51 (m, 5H), 5.26 (s, 1H), 3.08 (app br s, 2H), 2.65 (br s, 3H), 1.24 (br m, 3H). LC (Cond. I): RT=0.39 min; >95 % homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194.12; found 194.18; HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194.1180; found 194.1181.

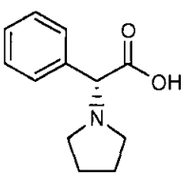
*Cap-4*



$ClCO_2Me$ (3.2 mL, 41.4 mmol) was added dropwise to a cooled (ice/water) THF (410 mL) semi-solution of (R)-*tert*-butyl 2-amino-2-phenylacetate/HCl (9.877 g, 40.52 mmol) and diisopropylethylamine (14.2 mL, 81.52 mmol) over 6 min, and stirred at similar temperature for 5.5 hours. The volatile component was removed *in vacuo*, and the residue was partitioned between water (100 mL) and ethyl acetate (200 mL). The organic layer was washed with 1N HCl (25 mL) and saturated $NaHCO_3$ solution (30 mL), dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resultant colorless oil was triturated from hexanes, filtered and washed with hexanes (100 mL) to provide (R)-tert-butyl 2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetate as a white solid (7.7 g). $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5 ppm, 400 MHz): 7.98 (d, *J*=8.0, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 5.09 (d, *J*=8, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). LC (Cond. I): RT=1.53 min; ~90 % homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{19}NNaO_4$: 288.12; found 288.15.

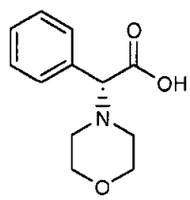
TFA (16 mL) was added dropwise to a cooled (ice/water) $CH_2Cl_2$ (160 mL) solution of the above product over 7 minutes, and the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 20 hours. Since the deprotection was still not complete, an additional TFA (1.0 mL) was added and stirring continued for an additional 2 hours. The volatile component was removed *in vacuo*, and the resulting oil residue was treated with diethyl ether (15 mL) and hexanes (12 mL) to provide a precipitate. The precipitate was filtered and washed with diethyl ether/hexanes (~1:3 ratio; 30 mL) and dried *in vacuo* to provide Cap-4 as a fluffy white solid (5.57 g). Optical rotation: -176.9° [c=3.7 mg/mL in $H_2O$; λ=589 nm]. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.84 (br s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.3, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 5.14 (d, *J*=8.3, 1H), 3.55 (s, 3H). LC (Cond. I): RT=1.01 min; >95 % homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210.08; found 210.17; HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210.0766; found 210.0756.

*Cap-5*



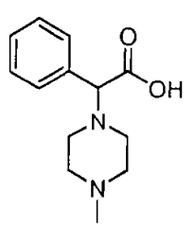
A mixture of (R)- 2-phenylglycine (1.0 g, 6.62 mmol), 1,4-dibromobutane (1.57 g, 7.27 mmol) and $Na_2CO_3$ (2.10 g, 19.8 mmol) in ethanol (40 mL) was heated at 100 °C for 21 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethanol and acidified with 1N HCl to pH 3-4, and the volatile component was removed *in vacuo*. The resulting crude material was purified by a reverse phase HPLC (water/methanol/TFA) to provide the TFA salt of Cap-5 as a semi-viscous white foam (1.0 g). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5, 500 MHz) δ 10.68 (br s, 1H), 7.51 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.34 (app br s, 2H), 3.05 (app br s, 2H), 1.95 (app br s, 4H); RT=0.30 minutes (Cond. I); >98% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$: 206.12; found 206.25.

*Cap-6*



The TFA salt of Cap-6 was synthesized from (R)-2-phenylglycine and 1-bromo-2-(2-bromoethoxy)ethane by using the method of preparation of Cap-5. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5, 500 MHz) δ 12.20 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 3.78 (app br s, 4H), 3.08 (app br s, 2H), 2.81 (app br s, 2H); RT=0.32 minutes (Cond. I); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222.11; found 222.20; HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222.1130; found 222.1121.

*Cap-7*



Cap-7a: enantiomer-1
Cap-7b: enantiomer-2

A $CH_2Cl_2$ (200 mL) solution of p-toluenesulfonyl chloride (8.65 g, 45.4 mmol) was added dropwise to a cooled (-5 °C) $CH_2Cl_2$ (200 mL) solution of (S)-

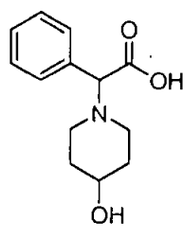
benzyl 2-hydroxy-2-phenylacetate (10.0 g, 41.3 mmol), triethylamine (5.75 mL, 41.3 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.504 g, 4.13 mmol), while maintaining the temperature between -5 °C and 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 9 hours, and then stored in a freezer (-25 °C) for 14 hours. It was allowed to thaw to ambient temperature and washed with water (200 mL), 1N HCl (100 mL) and brine (100 mL), dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to provide benzyl 2-phenyl-2-(tosyloxy)acetate as a viscous oil which solidified upon standing (16.5 g). The chiral integrity of the product was not checked and that product was used for the next step without further purification. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5, 500 MHz) δ 7.78 (d, *J*= 8.6, 2H), 7.43-7.29 (m, 10H), 7.20 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.16 (d, *J*=12.5, 1H), 5.10 (d, *J*=12.5, 1H), 2.39 (s, 3H). RT=3.00 (Cond. III); >90% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{22}H_{20}NaO_5S$: 419.09; found 419.04.

A THF (75 mL) solution of benzyl 2-phenyl-2-(tosyloxy)acetate (6.0 g, 15.1 mmol), 1-methylpiperazine (3.36 mL, 30.3 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (13.2 mL, 75.8 mmol) was heated at 65 °C for 7 hours. The reaction was allowed to cool to ambient temperature and the volatile component was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between ethylacetate and water, and the organic layer was washed with water and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified by flash chromatography (silica gel, ethyl acetate) to provide benzyl 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetate as an orangish-brown viscous oil (4.56 g). Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H) indicated that the sample is a mixture of enantiomers in a 38.2 to 58.7 ratio. The separation of the enantiomers were effected as follow: the product was dissolved in 120 mL of ethanol/heptane (1:1) and injected (5 mL/injection) on chiral HPLC column (Chiracel OJ, 5 cm ID x 50 cm L, 20 μm) eluting with 85:15 Heptane/ethanol at 75 mL/min, and monitored at 220 nm. Enantiomer-1 (1.474 g ) and enantiomer-2 (2.2149 g) were retrieved as viscous oil. $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ=7.26, 500 MHz) 7.44-7.40 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.13 (d, *J*=12.5, 1H), 5.08 (d, *J*=12.5, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.65-2.38 (app br s, 8H), 2.25 (s, 3H). RT=2.10 (Cond. III); >98% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{20}H_{25}N_2O_2$: 325.19; found 325.20.

A methanol (10 mL) solution of either enantiomer of benzyl 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetate (1.0 g, 3.1 mmol) was added to a suspension of 10% Pd/C (120 mg) in methanol (5.0 mL). The reaction mixture was exposed to a balloon of hydrogen, under a careful monitoring, for <50 minutes. Immediately after the completion of the reaction, the catalyst was filtered through diatomaceous earth (Celite®) and the filtrate was concentrated *in vacuo* to provide Cap-7, contaminated with phenylacetic acid as a tan foam (867.6 mg; mass is above the theoretical yield). The product was used for the next step without further purification. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5, 500 MHz) δ 7.44-7.37 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 3H), 3.92 (s, 1H), 2.63-2.48 (app. br s, 2H), 2.48-2.32 (m, 6H), 2.19 (s, 3H); RT=0.31 (Cond. II); >90% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235.14; found 235.15; HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235.1447; found 235.1440.

The synthesis of Cap-8 and Cap-9 was conducted according to the synthesis of Cap-7 by using appropriate amines for the $SN_2$ displacement step (i.e., 4-hydroxypiperidine for Cap-8 and (S)-3-fluoropyrrolidine for Cap-9) and modified conditions for the separation of the respective stereoisomeric intermedites, as described below.

*Cap-8*

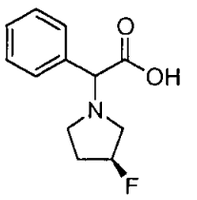



8a: enantiomer-1
8b: enantiomer-2

The enantiomeric separation of the intermediate benzyl 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-phenyl acetate was effected by employing the following conditions: the compound (500 mg) was dissolved in ethanol/heptane (5 mL/45 mL). The resulting solution was injected (5 mL/injection) on a chiral HPLC column (Chiracel OJ, 2 cm ID x 25 cm L, 10 μm) eluting with 80:20 heptane/ethanol at 10 mL/min, monitored at 220 nm, to provide 186.3 mg of enantiomer-1 and 209.1 mg of enantiomer-2 as light-yellow viscous oils. These benzyl ester was hydrogenolysed according to the preparation of Cap-7 to provide Cap-8: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5,

500 MHz) 7.40 (d, *J*=7, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 3.78 (s 1H), 3.46 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.42 (m, 2H). RT=0.28 (Cond. II); >98% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236.13; found 236.07; HRMS: Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236.1287; found 236.1283.

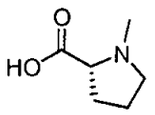
*Cap-9*




9a: diastereomer-1
9b: diastereomer-2

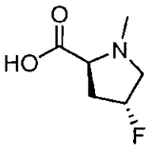
The diastereomeric separation of the intermediate benzyl 2-((S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)-2-phenylacetate was effected by employing the following conditions: the ester (220 mg) was separated on a chiral HPLC column (Chiracel OJ-H, 0.46 cm ID x 25 cm L, 5 μm) eluting with 95% $CO_2$ / 5% methanol with 0.1% TFA, at 10 bar pressure, 70 mL/min flow rate, and a temperature of 35 °C. The HPLC elute for the respective stereiosmers was concentrated, and the residue was dissolved in $CH_2Cl_2$ (20 mL) and washed with an aqueous medium (10 mL water + 1 mL saturated $NaHCO_3$ solution). The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to provide 92.5 mg of fraction-1 and 59.6 mg of fraction-2. These benzyl esters were hydrogenolysed according to the preparation of Cap-7 to prepare Caps 9a and 9b. Cap-9a (diastereomer-1; the sample is a TFA salt as a result of purification on a reverse phase HPLC using $H_2O$/methanol/TFA solvent): $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5, 400 MHz) 7.55-7.48 (m, 5H), 5.38 (d of m, *J*=53.7, 1H), 5.09 (br s, 1H), 3.84-2.82 (br m, 4H), 2.31-2.09 (m, 2H). RT=0.42 (Cond. I); >95% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224.11; found 224.14; Cap-9b (diastereomer-2): $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5, 400 MHz) 7.43-7.21 (m, 5H), 5.19 (d of m, *J*=55.9, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.95-2.43 (m, 4H), 2.19-1.78 (m, 2H). RT=0.44 (Cond. I); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224.11; found 224.14.

*Cap-10*



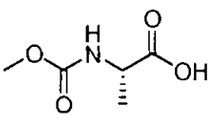
To a solution of D-proline (2.0 g, 17 mmol) and formaldehyde (2.0 mL of 37% wt. in $H_2O$) in methanol (15 mL) was added a suspension of 10% Pd/C (500 mg) in methanol (5 mL). The mixture was stirred under a balloon of hydrogen for 23 hours. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®) and concentrated *in vacuo* to provide Cap-10 as an off-white solid (2.15 g). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5, 500 MHz) 3.42 (m, 1H), 3.37 (dd, *J*=9.4, 6.1, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H). RT=0.28 (Cond. II); >98% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_2$: 130.09; found 129.96.

*Cap-11*



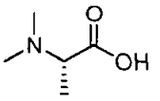
A mixture of (2S,4R)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylic acid (0.50 g, 3.8 mmol), formaldehyde (0.5 mL of 37% wt. in $H_2O$), 12 N HCl (0.25 mL) and 10% Pd/C (50 mg) in methanol (20 mL) was stirred under a balloon of hydrogen for 19 hours. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®) and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from isopropanol to provide the HCl salt of Cap-11 as a white solid (337.7 mg). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5, 500 MHz) 5.39 (d m, *J*=53.7, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (ddd, *J*=31.5, 13.5, 4.5, 1H), 3.33 (dd, *J*=25.6, 13.4, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H). RT=0.28 (Cond. II); >98% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_{11}FNO_2$: 148.08; found 148.06.

*Cap-12 (same as cap 52)*



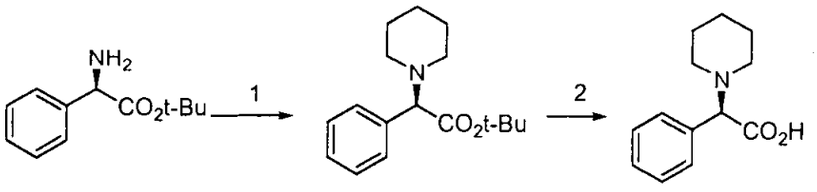
L-Alanine (2.0 g, 22.5 mmol) was dissolved in 10% aqueous sodium carbonate solution (50 mL), and a THF (50 mL) solution of methyl chloroformate (4.0 mL) was added to it. The reaction mixture was stirred under ambient conditions for 4.5 hours and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was dissolved in water and acidified with 1N HCl to a pH ~ 2-3. The resulting solutions was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL), and the combined organic phase was dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to provide a colorless oil (2.58 g). 500 mg of this material was purified by a reverse phase HPLC ($H_2O$/methanol/TFA) to provide 150 mg of Cap-12 as a colorless oil . $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5, 500 MHz) 7.44 (d, $J$=7.3, 0.8H), 7.10 (br s, 0.2H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, $J$=7.3, 3H).

*Cap-13*




A mixture of L-alanine (2.5 g, 28 mmol), formaldehyde (8.4 g, 37 wt. %), 1N HCl (30 mL) and 10% Pd/C (500 mg) in methanol (30 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere (50 psi) for 5 hours. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®) and the filtrate was concentrated *in vacuo* to provide the HCl salt of Cap-13 as an oil which solidified upon standing under vacuum (4.4 g; the mass is above theoretical yield). The product was used without further purification. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ=2.5, 500 MHz) δ 12.1 (br s, 1H), 4.06 (q, $J$=7.4, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.46 (d, $J$=7.3, 3H).

*Cap-14*



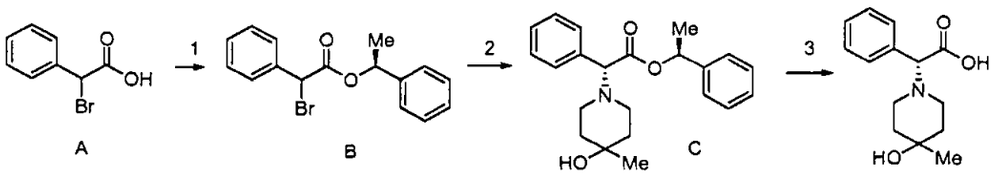

Cap-14

Step 1: A mixture of (R)-(-)-D-phenylglycine tert-butyl ester (3.00 g, 12.3 mmol), $NaBH_3CN$ (0.773 g, 12.3 mmol), KOH (0.690 g, 12.3 mmol) and acetic acid (0.352 mL, 6.15 mmol) were stirred in methanol at 0 °C. To this mixture was added

glutaric dialdehyde (2.23 mL, 12.3 mmol) dropwise over 5 minutes. The reaction mixture was stirred as it was allowed to warm to ambient temperature and stirring was continued at the same temperature for 16 hours. The solvent was subsequently removed and the residue was partitioned with 10% aqueous NaOH and ethyl acetate. The organic phase was separated, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to dryness to provide a clear oil. This material was purified by reverse-phase preparative HPLC (Primesphere C-18, 30 x 100mm; $CH_3CN$-$H_2O$-0.1% TFA) to give the intermediate ester (2.70 g, 56%) as a clear oil. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.44 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 3.87 (d, *J*=10.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J*=10.9 Hz, 1H), 2.99 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.59 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.82 (d, *J*=1.82 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{17}H_{25}NO_2$: 275; found: 276 $(M+H)^+$.

Step 2: To a stirred solution of the intermediate ester (1.12g, 2.88mmol) in dichloromethane (10 mL) was added TFA (3 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours and then it was concentrated to dryness to give a light yellow oil. The oil was purified using reverse-phase preparative HPLC (Primesphere C-18, 30 x 100mm; $CH_3CN$-$H_2O$-0.1% TFA). The appropriate fractions were combined and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was then dissolved in a minimum amount of methanol and applied to applied to MCX LP extraction cartridges (2 x 6 g). The cartridges were rinsed with methanol (40 mL) and then the desired compound was eluted using 2M ammonia in methanol (50 mL). Product-containing fractions were combined and concentrated and the residue was taken up in water. Lyophilization of this solution provided the title compound (0.492 g, 78%) as a light yellow solid. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.50 (s, 5H), 5.13 (s, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.48 (br s, 2H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; found: 220 $(M+H)^+$.

*Cap-15*



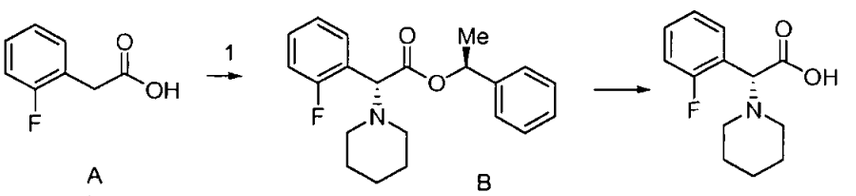

*Step 1*: (S)-1-Phenylethyl 2-bromo-2-phenylacetate: To a mixture of α-bromophenylacetic acid (10.75 g, 0.050 mol), (S)-(-)-1-phenylethanol (7.94 g, 0.065 mol) and DMAP (0.61 g, 5.0 mmol) in dry dichloromethane (100 mL) was added solid EDCI (12.46 g, 0.065 mol) all at once. The resulting solution was stirred at room temperature under Ar for 18 hours and then it was diluted with ethyl acetate, washed ($H_2O$ x 2, brine), dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated to give a pale yellow oil. Flash chromatography ($SiO_2$/ hexane-ethyl acetate, 4:1) of this oil provided the title compound (11.64 g, 73%) as a white solid. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.17 (m, 10H), 5.95 (q, *J*=6.6 Hz, 0.5H), 5.94 (q, *J*=6.6 Hz, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 1.58 (d, *J*=6.6 Hz, 1.5H), 1.51 (d, *J*=6.6 Hz, 1.5H).

*Step 2*: (S)-1-Phenylethyl (R)-2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)- 2-phenylacetate: To a solution of (S)-1-phenylethyl 2-bromo-2-phenylacetate (0.464 g, 1.45 mmol) in THF (8 mL) was added triethylamine (0.61 mL, 4.35 mmol), followed by tetrabutylammonium iodide (0.215 g, 0.58 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes and then a solution of 4-methyl-4-hydroxypiperidine (0.251 g, 2.18 mmol) in THF (2 mL) was added. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature and then it was heated at 55-60 °C (oil bath temperature) for 4 hours. The cooled reaction mixture was then diluted with ethyl acetate (30 mL), washed ($H_2O$ x2, brine), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (0-60% ethyl acetate-hexane) to provide first the (S,R)-isomer of the title compound (0.306 g, 60%) as a white solid and then the corresponding (S,S)-isomer (0.120 g, 23%), also as a white solid. (S,R)-isomer: $^1H$ NMR ($CD_3OD$) δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 5.85 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.56-2.45 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.71-1.49 (m, 4H), 1.38 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; found: 354 $(M+H)^+$. (S,S)-isomer: $^1H$ NMR ($CD_3OD$) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.85 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.70-2.60

(m, 1H), 2.51 (dt, *J*=6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H), 1.50 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; found: 354 $(M+H)^+$.

*Step 3*: (R)-2-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)-2-phenylacetic acid: To a solution of (S)-1-phenylethyl (R)-2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)-2-phenylacetate (0.185 g, 0.52 mmol) in dichloromethane (3 mL) was added trifluoroacetic acid (1 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The volatiles were subsequently removed *in vacuo* and the residue was purified by reverse-phase preparative HPLC (Primesphere C-18, 20 x 100mm; $CH_3CN$-$H_2O$-0.1% TFA) to give the title compound (as TFA salt) as a pale bluish solid (0,128 g, 98%). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{14}H_{19}NO_3$: 249; found: 250 $(M+H)^+$.

*Cap-16*




A B *(R)*-Cap-16

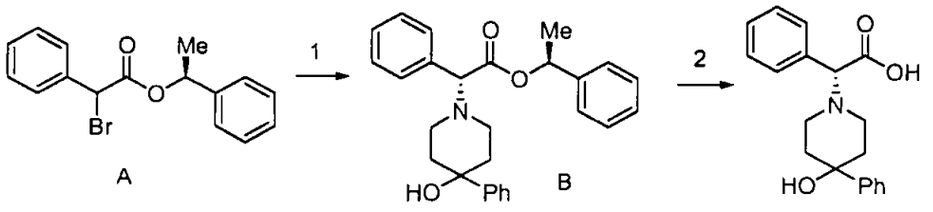
*Step 1:* (S)-1-Phenylethyl 2-(2-fluorophenyl)acetate: A mixture of 2-fluorophenylacetic acid (5.45 g, 35.4 mmol), (S)-1-phenylethanol (5.62 g, 46.0 mmol), EDCI (8.82 g, 46.0 mmol) and DMAP (0.561 g, 4.60 mmol) in $CH_2Cl_2$ (100 mL) was stirred at room temperature for 12 hours. The solvent was then concentrated and the residue partitioned with $H_2O$-ethyl acetate. The phases were separated and the aqueous layer back-extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic phases were washed ($H_2O$, brine), dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (Biotage/ 0-20% ethyl acetate-hexane) to provide the title compound as a colorless oil (8.38 g, 92%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.32-7.23 (m, 7H), 7.10-7.04 (m, 2), 5.85 (q, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.48 (d, *J*=6.5 Hz, 3H).

*Step 2*: (R)-((S)-1-Phenylethyl) 2-(2-fluorophenyl)-2-(piperidin-1-yl)acetate: To a solution of (S)-1-phenylethyl 2-(2-fluorophenyl)acetate (5.00 g, 19.4 mmol) in

THF (1200 mL) at 0 °C was added DBU (6.19 g, 40.7 mmol) and the solution was allowed to warm to room temperature while stirring for 30 minutes. The solution was then cooled to -78 °C and a solution of $CBr_4$ (13.5 g, 40.7 mmol) in THF (100 mL) was added and the mixture was allowed to warm to -10 °C and stirred at this temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched with saturated aq. $NH_4Cl$ and the layers were separated. The aqueous layer was back-extracted with ethyl acetate (2x) and the combined organic phases were washed ($H_2O$, brine), dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. To the residue was added piperidine (5.73 mL, 58.1 mmol) and the solution was stirred at room temperature for 24 hours. The volatiles were then concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography (Biotage/ 0-30% diethyl ether-hexane) to provide a pure mixture of diastereomers (2:1 ratio by $^1H$ NMR) as a yellow oil (2.07 g, 31%), along with unreacted starting material (2.53 g, 51%). Further chromatography of the diastereomeric mixture (Biotage/ 0-10% diethyl ether-toluene) provided the title compound as a colorless oil (0.737 g, 11%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.52 (ddd, *J*=9.4, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.40 (m, 1), 7.23 – 7.23 (m, 4H), 7.02 – 7.23 (m, 4H), 5.86 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.39 – 2.45 (m, 4H), 1.52 – 1.58 (m, 4H), 1.40 – 1.42 (m, 1H), 1.38 (d, *J*=6.6 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{21}H_{24}FNO_2$: 341; found: 342 $(M+H)^+$.

*Step 3:* (R)-2-(2-fluorophenyl)-2-(piperidin-1-yl)acetic acid: A mixture of (R)-((S)-1-phenylethyl) 2-(2-fluorophenyl)-2-(piperidin-1-yl)acetate (0.737 g, 2.16 mmol) and 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.070 g) in ethanol (30 mL) was hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure ($H_2$ balloon) for 2 hours. The solution was then purged with Ar, filtered through diatomaceous earth (Celite®), and concentrated *in vacuo*. This provided the title compound as a colorless solid (0.503 g, 98%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.65 (ddd, *J*=9.1, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 4H), 1.84 (br s, 4H), 1.62 (br s, 2H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}FNO_2$: 237; found: 238 $(M+H)^+$.

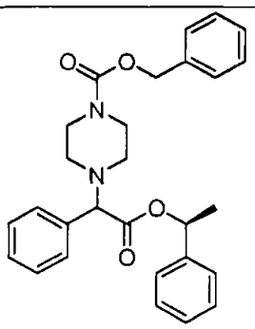
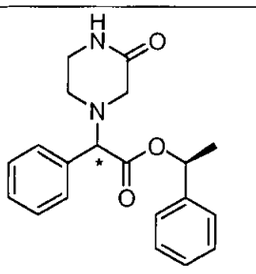
*Cap-17*

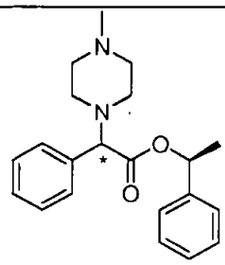
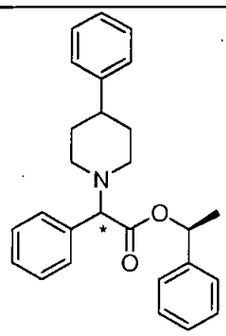



*(R)*-Cap-17

*Step 1*: (S)-1-Phenylethyl (R)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)- 2-phenylacetate: To a solution of (S)-1-phenylethyl 2-bromo-2-phenylacetate (1.50 g, 4.70 mmol) in THF (25 mL) was added triethylamine (1.31 mL, 9.42 mmol), followed by tetrabutylammonium iodide (0.347 g, 0.94 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes and then a solution of 4-phenyl-4-hydroxypiperidine (1.00 g, 5.64 mmol) in THF (5 mL) was added. The mixture was stirred for 16 hours and then it was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed ($H_2O$ x2, brine), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The residue was purified on a silica gel column (0-60% ethyl acetate-hexane) to provide an approximately 2:1 mixture of diastereomers, as judged by $^1H$ NMR. Separation of these isomers was performed using supercritical fluid chromatography (Chiralcel OJ-H, 30 x 250mm; 20% ethanol in $CO_2$ at 35 °C), to give first the (R)-isomer of the title compound (0.534 g, 27%) as a yellow oil and then the corresponding (S)-isomer (0.271 g, 14%), also as a yellow oil. (S,R)-isomer: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.55-7.47 (m, 4H), 7.44-7.25 (m, 10H), 7.25-7.17 (m, 1H), 5.88 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64 (dt, *J*=11.1, 2.5 Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.40 (dt, *J*=11.1, 2.5 Hz, 1H), 2.20 (dt, *J*=12.1, 4.6 Hz, 1H), 2.10 (dt, *J*=12.1, 4.6 Hz, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.53 (d, *J*=6.5 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; found: 416 $(M+H)^+$; (S,S)-isomer: $H^1$NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.55-7.48 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 2H), 5.88 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.68 (dt, *J*=11.1, 2.5 Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.42 (dt, *J*=11.1, 2.5 Hz, 1H), 2.25 (dt, *J*=12.1, 4.6 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J*=12.1, 4.6 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J*=13.6, 3.0 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J*=13.6, 3.0 Hz, 1H), 1.40 (d, *J*=6.6 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; found: 416 $(M+H)^+$.

The following esters were prepared in similar fashion:

| | | |
|---|---|---|
| *Intermediate-17a* |  | Diastereomer 1: $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.41 Hz, 3H) 2.23-2.51 (m, 4H) 3.35 (s, 4H) 4.25 (s, 1H) 5.05 (s, 2H) 5.82 (d, *J*=6.71 Hz, 1H) 7.15-7.52 (m, 15H). LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458.22; Found: 459.44 $(M+H)^+$.<br><br>Diastereomer 2: $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1.45 (d, *J*=6.71 Hz, 3H) 2.27-2.44 (m, 4H) 3.39 (s, 4H) 4.23 (s, 1H) 5.06 (s, 2H) 5.83 (d, *J*=6.71 Hz, 1H) 7.12 (dd, *J*=6.41, 3.05 Hz, 2H) 7.19-7.27 (m, 3H) 7.27-7.44 (m, 10H). LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458.22; Found: 459.44 $(M+H)^+$. |
| *Intermediate -17b* |  | Diasteromer 1: RT=11.76 minutes (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338.16 Found: 339.39 $(M+H)^+$; Diastereomer 2: |

| | | |
|---|---|---|
| | | RT=10.05 minutes (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338.16; Found: 339.39 $(M+H)^+$. |
| *Intermediate -17c* |  | Diastereomer 1: $T_R$=4.55 minutes (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338.20 Found: 339.45 $(M+H)^+$; Diastereomer 2: $T_R$=6.00 minutes (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338.20 Found: 339.45 $(M+H)^+$. |
| *Intermediate -17d* |  | Diastereomer 1: RT=7.19 minutes (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399.22 Found: 400.48 $(M+H)^+$; Diastereomer 2: RT=9.76 minutes (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399.22 Found: 400.48 $(M+H)^+$. |

Chiral SFC Conditions for determining retention time

Condition I

Column: Chiralpak AD-H Column, 4.62x50 mm, 5μm

Solvents: 90% CO2-10% methanol with 0.1%DEA

Temp: 35 °C

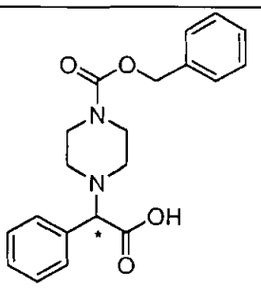
Pressure: 150 bar

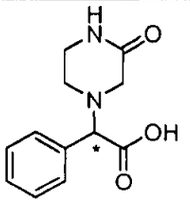
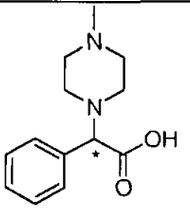
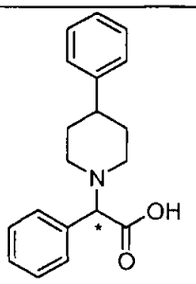
Flow rate: 2.0 mL/min.
UV monitored @ 220 nm
Injection: 1.0 mg/3mL methanol

Condition II
Column: Chiralcel OD-H Column, 4.62x50 mm, 5μm
Solvents: 90% CO2-10% methanol with 0.1%DEA
Temp: 35 °C
Pressure: 150 bar
Flow rate: 2.0 mL/min.
UV monitored @ 220 nm
Injection: 1.0 mg/mL methanol

Cap 17, Step 2; (R)-2-(4-Hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-2-phenylacetic acid: To a solution of (S)-1-phenylethyl (R)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-2-phenylacetate (0.350 g, 0.84 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added trifluoroacetic acid (1 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The volatiles were subsequently removed *in vacuo* and the residue was purified by reverse-phase preparative HPLC (Primesphere C-18, 20 x 100mm; $CH_3CN$-$H_2O$-0.1% TFA) to give the title compound (as TFA salt) as a white solid (0.230 g, 88%). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{19}H_{21}NO_3$: 311.15; found: 312 $(M+H)^+$.

The following carboxylic acids were prepared in optically pure form in a similar fashion:

| | | |
|---|---|---|
| *Cap-17a* |  | RT=2.21 (Cond'n II); $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2.20-2.35 (m, 2H) 2.34-2.47 (m, 2H) 3.37 (s, 4H) 3.71 (s, 1H) 5.06 (s, 2H) 7.06-7.53 (m, 10H). LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{20}H_{22}N_2O_4$ |

| | | |
|---|---|---|
| | | 354.16; Found: 355.38 $(M+H)^+$. |
| *Cap-17b* |  | RT=0.27 (Cond'n III); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{12}H_{14}N_2O_3$ 234.10; Found: 235.22 $(M+H)^+$. |
| *Cap-17c* |  | RT=0.48 (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{13}H_{18}N_2O_2$ 234.14; Found: 235.31 $(M+H)^+$. |
| *Cap-17d* |  | RT=2.21 (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{19}H_{21}NO_2$ 295.16; Found: 296.33 $(M+H)^+$. |

LCMS Conditions for determining retention time

Condition I

Column: Phenomenex-Luna 4.6 X 50 mm S10

Start % B=0

Fianl % B=100

Gradient Time=4 min

Flow Rate=4 mL/min

Wavelength=220

Solvent A=10% methanol – 90% $H_2O$ – 0.1% TFA

Solvent B=90% methanol – 10% $H_2O$ – 0.1% TFA

Condition II

Column: Waters-Sunfire 4.6 X 50 mm S5

Start % B=0

Fianl % B=100

Gradient Time=2 min

Flow Rate=4 mL/min

Wavelength=220

Solvent A=10% methanol – 90% $H_2O$ – 0.1% TFA

Solvent B=90% methanol – 10% $H_2O$ – 0.1% TFA

Condition III

Column: Phenomenex 10μ 3.0 X 50 mm

Start % B=0

Fianl % B=100

Gradient Time=2 min

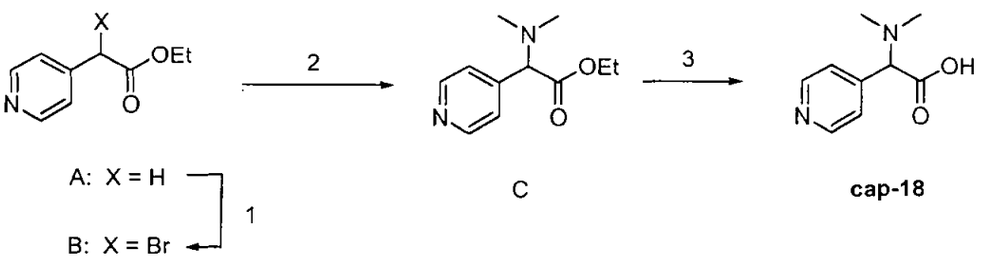
Flow Rate=4 mL/min

Wavelength=220

Solvent A=10% methanol – 90% $H_2O$ – 0.1% TFA

Solvent B=90% methanol – 10% $H_2O$ – 0.1% TFA

*Cap-18*



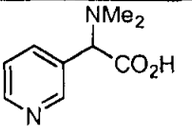

Step 1; (R,S)-Ethyl 2-(4-pyridyl)-2-bromoacetate: To a solution of ethyl 4-pyridylacetate (1.00 g, 6.05 mmol) in dry THF (150 mL) at 0 °C under argon was added DBU (0.99 mL, 6.66 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 30 minutes and then it was cooled to -78 °C. To this mixture was added $CBr_4$ (2.21 g, 6.66 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 2 hours. The reaction mixture was then quenched with sat. aq. $NH_4Cl$ and the phases were separated. The organic phase was washed (brine), dried ($Na_2SO_4$), filtered, and

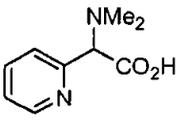
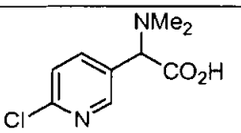
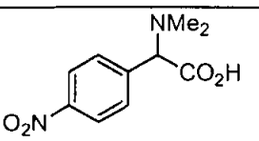
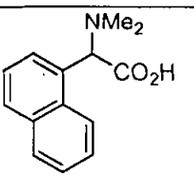
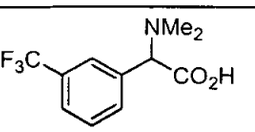
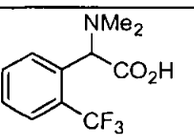
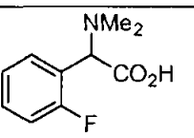
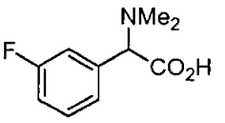
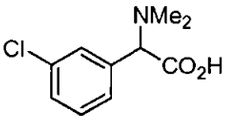
concentrated *in vacuo*. The resulting yellow oil was immediately purified by flash chromatography ($SiO_2$/ hexane-ethyl acetate, 1:1) to provide the title compound (1.40 g, 95%) as a somewhat unstable yellow oil. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (dd, *J*=4.6, 1.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J*=4.6, 1.8 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{10}BrNO_2$: 242, 244; found: 243, 245 $(M+H)^+$.

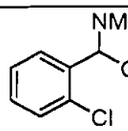
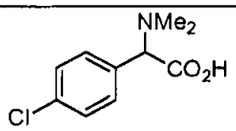
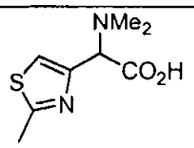
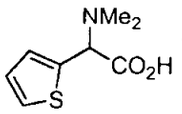
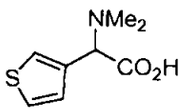
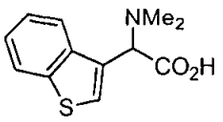
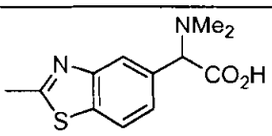
Step 2; (R,S)-Ethyl 2-(4-pyridyl)-2-(N,N-dimethylamino)acetate: To a solution of (R,S)-ethyl 2-(4-pyridyl)-2-bromoacetate (1.40 g, 8.48 mmol) in DMF (10 mL) at room temperature was added dimethylamine (2M in THF, 8.5 mL, 17.0 mmol). After completion of the reaction (as judged by thin layer chromatography) the volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (Biotage, 40+M $SiO_2$ column; 50%-100% ethyl acetate-hexane) to provide the title compound (0.539 g, 31%) as a light yellow oil. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.22 (t, *J*=7.0 Hz). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{16}N_2O_2$: 208; found: 209 $(M+H)^+$.

Step 3; (R,S)-2-(4-Pyridyl)-2-(N,N-dimethylamino)acetic acid: To a solution of (R,S)-ethyl 2-(4-pyridyl)-2-(N,N-dimethylamino)acetate (0.200 g, 0.960 mmol) in a mixture of THF-methanol-$H_2O$ (1:1:1, 6 mL) was added powdered LiOH (0.120 g, 4.99 mmol) at room temperature. The solution was stirred for 3 hours and then it was acidified to pH 6 using 1N HCl. The aqueous phase was washed with ethyl acetate and then it was lyophilized to give the dihydrochloride of the title compound as a yellow solid (containing LiCl). The product was used as such in subsequent steps. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.49 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.21 (s, 6H).

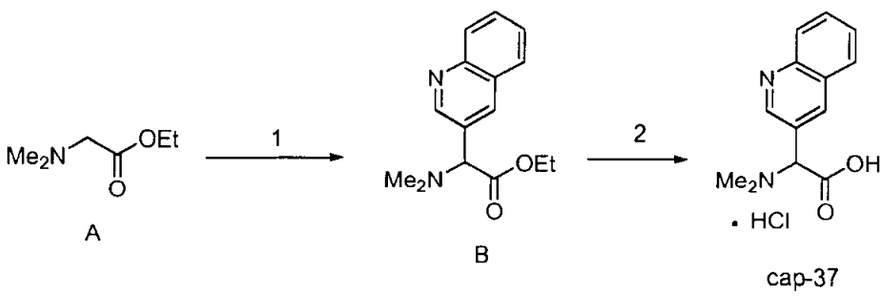
The following examples were prepared in similar fashion using the method described above;

| | | |
|---|---|---|
| *Cap-19* |   | LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{12}N_2O_2$: 180; found: 181 $(M+H)^+$. |

| | | |
|---|---|---|
| *Cap-20* |  | LCMS: no ionization. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.55 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.84 (app t, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.37 (app t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.60 (s, 6H). |
| *Cap-21* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{11}ClN_2O_2$: 214, 216; found: 215, 217 $(M+H)^+$. |
| *Cap-22* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; found: 225 $(M+H)^+$. |
| *Cap-23* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{14}H_{15}NO_2$: 229; found: 230 $(M+H)^+$. |
| *Cap-24* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; found: 248 $(M+H)^+$. |
| *Cap-25* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; found: 248 $(M+H)^+$. |
| *Cap-26* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; found: 198 $(M+H)^+$. |
| *Cap-27* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}FNO_2$: 247; found: 248 $(M+H)^+$. |
| *Cap-28* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; found: 214 $(M+H)^+$. |

| | | |
|---|---|---|
| *Cap-29* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; found: 214 $(M+H)^+$. |
| *Cap-30* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; found: 214 $(M+H)^+$. |
| *Cap-31* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_8H_{12}N_2O_2S$: 200; found: 201 $(M+H)^+$. |
| *Cap-32* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_8H_{11}NO_2S$: 185; found: 186 $(M+H)^+$. |
| *Cap-33* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_8H_{11}NO_2S$: 185; found: 186 $(M+H)^+$. |
| *Cap-34* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{12}N_2O_3$: 220; found: 221 $(M+H)^+$. |
| *Cap-35* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{13}NO_2S$: 235; found: 236 $(M+H)^+$. |
| *Cap-36* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{14}N_2O_2S$: 250; found: 251 $(M+H)^+$. |

*Cap-37*

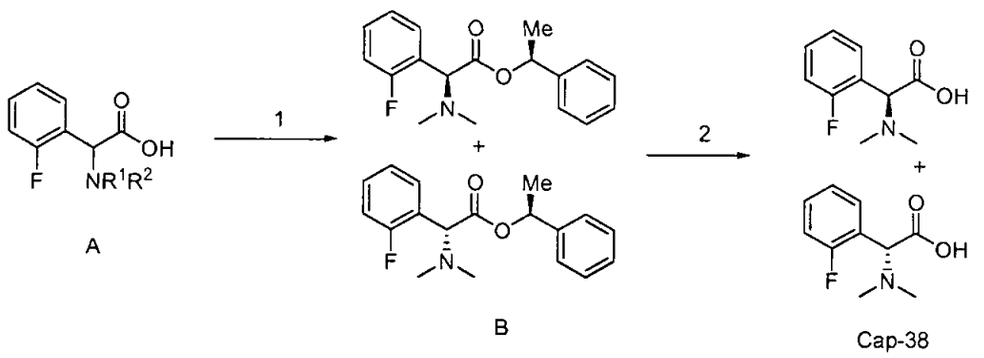



A B cap-37

*Step 1*; (R,S)-Ethyl 2-(quinolin-3-yl)-2-(N,N-dimethylamino)-acetate: A mixture of ethyl N,N-dimethylaminoacetate (0.462 g, 3.54 mmol), $K_3PO_4$ (1.90 g, 8.95 mmol), $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (0.090 g, 0.176 mmol) and toluene (10 mL) was degassed with a stream of Ar bubbles for 15 minutes. The reaction mixture was then heated at 100 °C for 12 hours, after which it was cooled to room temperature and poured into $H_2O$. The mixture was extracted with ethyl acetate (2x) and the combined organic phases were washed ($H_2O$, brine), dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified first by reverse-phase preparative HPLC (Primesphere C-18, 30 x 100mm; $CH_3CN$-$H_2O$-5 mM $NH_4OAc$) and then by flash chromatography ($SiO_2$/ hexane-ethyl acetate, 1:1) to provide the title compound (0.128 g, 17%) as an orange oil. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.77 (ddd, *J*=8.3, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J*=8.3, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.15 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{15}H_{18}N_2O_2$: 258; found: 259 $(M+H)^+$.

*Step 2*; (R,S) 2-(Quinolin-3-yl)-2-(N,N-dimethylamino)acetic acid: A mixture of (R,S)-ethyl 2-(quinolin-3-yl)-2-(N,N-dimethylamino)acetate (0.122 g, 0.472 mmol) and 6M HCl (3 mL) was heated at 100 °C for 12 hours. The solvent was removed *in vacuo* to provide the dihydrochloride of the title compound (0.169 g, >100%) as a light yellow foam. The unpurified material was used in subsequent steps without further purification. LCMS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{14}N_2O_2$: 230; found: 231 $(M+H)^+$.

*Cap-38*




*Step 1*; (R)-((S)-1-phenylethyl) 2-(dimethylamino)-2-(2-fluorophenyl)acetate and (S)-((S)-1-phenylethyl) 2-(dimethylamino)-2-(2-fluorophenyl)acetate: To a

mixture of (RS)-2-(dimethylamino)-2-(2-fluorophenyl)acetic acid (2.60 g, 13.19 mmol), DMAP (0.209 g, 1.71 mmol) and (S)-1-phenylethanol (2.09 g, 17.15 mmol) in $CH_2Cl_2$ (40 mL) was added EDCI (3.29 g, 17.15 mmol) and the mixture was allowed to stir at room temperature for 12 hours. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue partitioned with ethyl acetate-$H_2O$. The layers were separated, the aqueous layer was back-extracted with ethyl acetate (2x) and the combined organic phases were washed ($H_2O$, brine), dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (Biotage/ 0-50% diethyl ether-hexane). The resulting pure diastereomeric mixture was then separated by reverse-phase preparative HPLC (Primesphere C-18, 30 x 100mm; $CH_3CN$-$H_2O$-0.1% TFA) to give first (S)-1-phenethyl (R)-2-(dimethylamino)-2-(2-fluorophenyl)acetate (0.501 g, 13%) and then (S)-1-phenethyl (S)-2-(dimethylamino)-2-(2-fluorophenyl)-acetate (0.727 g. 18%), both as their TFA salts. (S,R)-isomer: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.65-7.70 (m, 1H), 7.55-7.60 (ddd, *J*=9.4, 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 5H), 6.04 (q, *J*=6.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.84 (s, 6H), 1.43 (d, *J*=6.5 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; found: 302 $(M+H)^+$; (S,S)-isomer: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.58-7.63 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 6H), 7.00 (dd, *J*=8.5, 1.5 Hz, 2H), 6.02 (q, *J*=6.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.54 (d, *J*=6.5 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; found: 302 $(M+H)^+$.

*Step 2*; (R)-2-(dimethylamino)-2-(2-fluorophenyl)acetic acid: A mixture of (R)-((S)-1-phenylethyl) 2-(dimethylamino)-2-(2-fluorophenyl)acetate TFA salt (1.25 g, 3.01 mmol) and 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.125 g) in ethanol (30 mL) was hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure ($H_2$ balloon) for 4 hours. The solution was then purged with Ar, filtered through diatomaceous earth (Celite®), and concentrated *in vacuo*. This gave the title compound as a colorless solid (0.503 g, 98%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.53-7.63 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 2.86 (s, 6H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; found: 198 $(M+H)^+$.

The S-isomer could be obtained from (S)-((S)-1-phenylethyl) 2-(dimethylamino)-2-(2-fluorophenyl)acetate TFA salt in similar fashion.

*Cap-39*



**cap-39**

A mixture of (R)-(2-chlorophenyl)glycine (0.300 g, 1.62 mmol), formaldehyde (35% aqueous solution, 0.80 mL, 3.23 mmol) and 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.050 g) was hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure ($H_2$ balloon) for 4 hours. The solution was then purged with Ar, filtered through diatomaceous earth (Celite®) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by reverse-phase preparative HPLC (Primesphere C-18, 30 x 100mm; $CH_3CN$-$H_2O$-0.1% TFA) to give theTFA salt of the title compound (R)-2-(dimethylamino)-2-(2-chlorophenyl)acetic acid as a colorless oil (0.290 g, 55%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.59-7.65 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.87 (s, 6H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; found: 214 $(M+H)^+$.

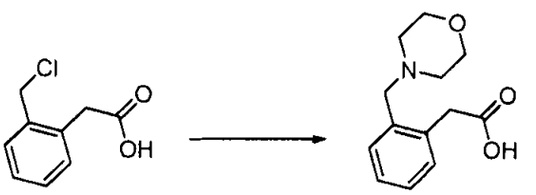
*Cap-40*



**cap-40**

To an ice-cold solution of (R)-(2-chlorophenyl)glycine (1.00 g, 5.38 mmol) and NaOH (0.862 g, 21.6 mmol) in $H_2O$ (5.5 mL) was added methyl chloroformate (1.00 mL, 13.5 mmol) dropwise. The mixture was allowed to stir at 0 °C for 1 hour and then it was acidified by the addition of conc. HCl (2.5 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2x) and the combined organic phase was washed ($H_2O$, brine), dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(2-chlorophenyl)acetic acid as a yellow-orange foam (1.31 g, 96%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.39 – 7.43 (m, 2H), 7.29 – 7.31 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 3.65 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{10}ClNO_4$: 243; found: 244 $(M+H)^+$.

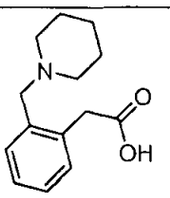
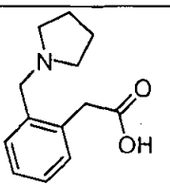
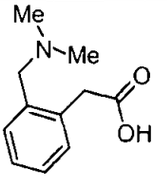
*Cap-41*

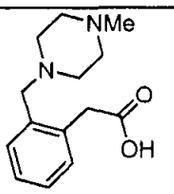



cap-41

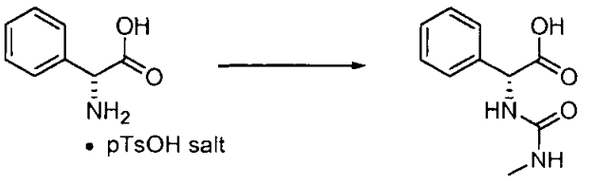
To a suspension of 2-(2-(chloromethyl)phenyl)acetic acid (2.00 g, 10.8 mmol) in THF (20 mL) was added morpholine (1.89 g, 21.7 mmol) and the solution was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate and extracted with $H_2O$ (2x). The aqueous phase was lyophilized and the residue was purified by silica gel chromatography (Biotage/ 0-10% methanol-$CH_2Cl_2$) to give the title compound 2-(2-(Morpholinomethyl)phenyl)acetic acid as a colorless solid (2.22 g, 87%). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.37-7.44 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (br s, 4H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}NO_3$: 235; found: 236 $(M+H)^+$.

The following examples were similarly prepared using the method described for Cap-41:

| | | |
|---|---|---|
| *Cap-42* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{14}H_{19}NO_2$: 233; found: 234 $(M+H)^+$. |
| *Cap-43* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; found: 220 $(M+H)^+$. |
| *Cap-44* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; found: 194 $(M+H)^+$. |

| | | |
|---|---|---|
| *Cap-45* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{14}H_{20}N_2O_2$: 248; found: 249 $(M+H)^+$. |

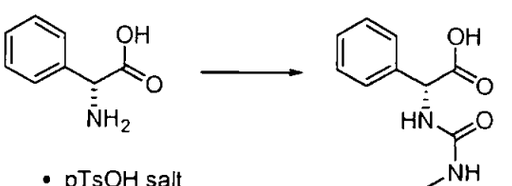
*Cap-45a*



Cap-45a

HMDS (1.85 mL, 8.77 mmol) was added to a suspension of (R)-2-amino-2-phenylacetic acid p-toluenesulfonate (2.83 g, 8.77 mmol) in $CH_2Cl_2$ (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Methyl isocyanate (0.5 g, 8.77 mmol) was added in one portion stirring continued for 30 minutes. The reaction was quenched by addition of $H_2O$ (5 mL) and the resulting precipitate was filtered, washed with $H_2O$ and n-hexanes, and dried under vacuum. (R)-2-(3-methylureido)-2-phenylacetic acid (1.5 g; 82 %).was recovered as a white solid and it was used without further purification. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2.54 (d, $J$=4.88 Hz, 3H) 5.17 (d, $J$=7.93 Hz, 1H) 5.95 (q, $J$=4.48 Hz, 1H) 6.66 (d, $J$=7.93 Hz, 1H) 7.26-7.38 (m, 5H) 12.67 (s, 1H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 208.08 found 209.121 $(M+H)^+$; HPLC Phenomenex C-18 3.0 × 46 mm, 0 to 100% B over 2 minutes, 1 minute hold time, A=90% water, 10% methanol, 0.1% TFA, B=10% water, 90% methanol, 0.1% TFA, RT=1.38 min, 90% homogeneity index.

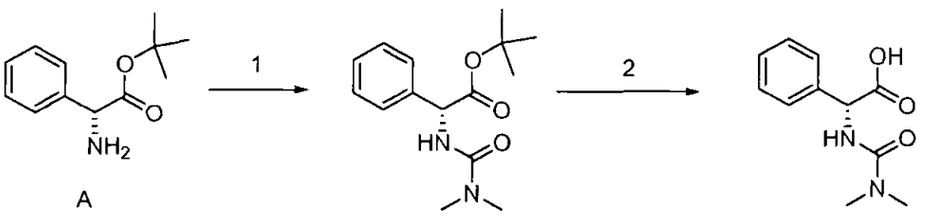
*Cap-46*



cap-46

The desired product was prepared according to the method described for Cap-45a. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0.96 (t, *J*=7.17 Hz, 3H) 2.94-3.05 (m, 2H) 5.17 (d, *J*=7.93 Hz, 1H) 6.05 (t, *J*=5.19 Hz, 1H) 6.60 (d, *J*=7.63 Hz, 1H) 7.26-7.38 (m, 5H) 12.68 (s, 1H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{14}N_2O_3$ 222.10 found 223.15 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3.0 × 506 mm, 0 to 100% B over 2 minutes, 1 minute hold time, A=90% water, 10% methanol, 0.2% $H_3PO_4$, B=10% water, 90% methanol, 0.2% $H_3PO_4$, RT=0.87 min, 90% homogeneity index.

*Cap-47*

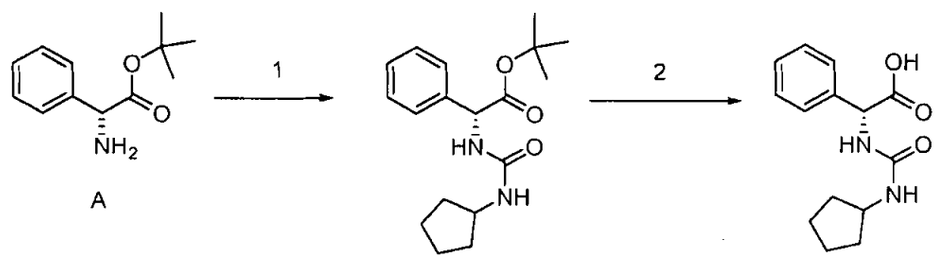



*Step 1*; (R)-tert-butyl 2-(3,3-dimethylureido)-2-phenylacetate: To a stirred solution of (R)-tert–butyl-2-amino-2-phenylacetate (1.0 g, 4.10 mmol) and Hunig's base (1.79 mL, 10.25 mmol) in DMF (40 mL) was added dimethylcarbamoyl chloride (0.38 mL, 4.18 mmol) dropwise over 10 minutes. After stirring at room temperature for 3 hours, the reaction was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in ethyl acetate. The organic layer was washed with $H_2O$, 1N aq. HCl and brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated under reduced pressure. (R)-tert-butyl 2-(3,3-dimethylureido)-2-phenylacetate was obtained as a white solid ( 0.86 g; 75%) and used without further purification. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1.33 (s; 9H) 2.82 (s, 6H) 5.17 (d, *J*=7.63 Hz, 1H) 6.55 (d, *J*=7.32 Hz, 1H) 7.24-7.41 (m, 5H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{15}H_{22}N_2O_3$ 278.16 found 279.23 $(M+H)^+$; HPLC Phenomenex LUNA C-18 4.6 × 50 mm, 0 to 100% B over 4 minutes, 1 minute hold time, A=90% water, 10% methanol, 0.1% TFA, B=10% water, 90% methanol, 0.1% TFA, RT=2.26 min, 97% homogeneity index.

*Step 2*; (R)-2-(3,3-dimethylureido)-2-phenylacetic acid: To a stirred solution of ((R)-tert-butyl 2-(3,3-dimethylureido)-2-phenylacetate ( 0.86 g, 3.10 mmol) in $CH_2Cl_2$ (250 mL) was added TFA (15 mL) dropwise and the resulting solution was

stirred at rt for 3 hours. The desired compound was then precipitated out of solution with a mixture of EtOAC:Hexanes (5:20), filtered off and dried under reduced pressure. (R)-2-(3,3-dimethylureido)-2-phenylacetic acid was isolated as a white solid (0.59g, 86%) and used without further purification. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2.82 (s, 6H) 5.22 (d, *J*=7.32 Hz, 1H) 6.58 (d, *J*=7.32 Hz, 1H) 7.28 (t, *J*=7.17 Hz, 1H) 7.33 (t, *J*=7.32 Hz, 2H) 7.38-7.43 (m, 2H) 12.65 (s, 1H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{14}N_2O_3$: 222.24; found: 223.21 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3.0 × 50 mm, 0 to 100% B over 2 minutes, 1 minute hold time, A=90% water, 10% methanol, 0.2% $H_3PO_4$, B=10% water, 90% methanol, 0.2% $H_3PO_4$, RT=0.75 min, 93% homogeneity index.

*Cap-48*




*Step 1*; (R)-tert-butyl 2-(3-cyclopentylureido)-2-phenylacetate: To a stirred solution of (R)-2-amino-2-phenylacetic acid hydrochloride (1.0 g, 4.10 mmol) and Hunig's base (1.0 mL, 6.15 mmol) in DMF (15 mL) was added cyclopentyl isocyanate (0.46 mL, 4.10 mmol) dropwise and over 10 minutes. After stirring at room temperature for 3 hours, the reaction was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was traken up in ethyl acetate. The organic layer was washed with $H_2O$ and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated under reduced pressure. (R)-tert-butyl 2-(3-cyclopentylureido)-2-phenylacetate was obtained as an opaque oil (1.32 g; 100 %) and used without further purification. $^1$H NMR (500 MHz, $CD_3Cl$-D) δ ppm 1.50-1.57 (m, 2H) 1.58-1.66 (m, 2H) 1.87-1.97 (m, 2H) 3.89-3.98 (m, 1H) 5.37 (s, 1H) 7.26-7.38 (m, 5H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{18}H_{26}N_2O_3$ 318.19 found 319.21 $(M+H)^+$; HPLC XTERRA C-18 3.0 × 50 mm, 0 to 100% B over 4 minutes, 1 minute hold time, A=90% water, 10% methanol, 0.1% TFA, B=10% water, 90% methanol, 0.1% TFA, RT=2.82 min, 96% homogeneity index.

*Step 2*; (R)-2-(3-cyclopentylureido)-2-phenylacetic acid: To a stirred solution of (R)-tert-butyl 2-(3-cyclopentylureido)-2-phenylacetate (1.31 g, 4.10 mmol) in $CH_2Cl_2$ (25 mL) was added TFA (4 mL) and trietheylsilane (1.64 mL; 10.3 mmol) dropwise, and the resulting solution was stirred at room temperature for 6 hours. The volatile components were removed under reduced pressure and the crude product was recrystallized in ethyl acetate/pentanes to yield (R)-2-(3-cyclopentylureido)-2-phenylacetic acid as a white solid (0.69 g, 64%). $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1.17-1.35 (m, 2H) 1.42-1.52 (m, 2H) 1.53-1.64 (m, 2H) 1.67-1.80 (m, 2H) 3.75-3.89 (m, 1H) 5.17 (d, *J*=7.93 Hz, 1H) 6.12 (d, *J*=7.32 Hz, 1H) 6.48 (d, *J*=7.93 Hz, 1H) 7.24-7.40 (m, 5H) 12.73 (s, 1H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{14}H_{18}N_2O_3$: 262.31; found: 263.15 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3.0 × 50 mm, 0 to 100% B over 2 minutes, 1 minute hold time, A=90% water, 10% methanol, 0.2% $H_3PO_4$, B=10% water, 90% methanol, 0.2% $H_3PO_4$, RT=1.24 min, 100% homogeneity index.

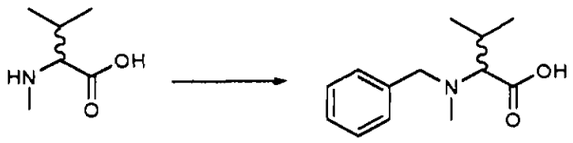
*Cap-49*




cap-49

To a stirred solution of 2-(benzylamino)acetic acid (2.0 g, 12.1 mmol) in formic acid (91 mL) was added formaldehyde (6.94 mL, 93.2 mmol). After five hours at 70 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to 20 mL and a white solid precipitated. Following filtration, the mother liquors were collected and further concentrated under reduced pressure providing the crude product. Purification by reverse-phase preparative HPLC (Xterra 30 X 100 mm, detection at 220 nm, flow rate 35 mL/min, 0 to 35% B over 8 min; A= 90% water, 10 % methanol, 0.1% TFA, B=10% water, 90 % methanol, 0.1% TFA) provided the title compound 2-(benzyl(methyl)-amino)acetic acid as its TFA salt (723 mg, 33%) as a colorless wax. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2.75 (s, 3H) 4.04 (s, 2H) 4.34 (s, 2H) 7.29-7.68 (m, 5H). LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{10}H_{13}NO_2$ 179.09; Found: 180.20 $(M+H)^+$.

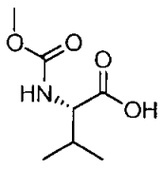
*Cap-50*



Cap-50

To a stirred solution of 3-methyl-2-(methylamino)butanoic acid (0.50 g, 3.81 mmol) in water ( 30 mL) was added $K_2CO_3$ (2.63 g, 19.1 mmol) and benzyl chloride (1.32 g, 11.4 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (30 mL x 2) and the aqueous layer was concentrated under reduced pressure providing the crude product which was purified by reverse-phase preparative HPLC (Xterra 30 x 100mm, detection at 220 nm, flow rate 40 mL/min, 20 to 80% B over 6 min; A= 90% water, 10 % methanol, 0.1% TFA, B=10% water, 90 % methanol, 0.1% TFA) to provide 2-(benzyl(methyl)amino)-3-methylbutanoic acid, TFA salt (126 mg, 19%) as a colorless wax. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0.98 (d, 3H) 1.07 (d, 3H) 2.33-2.48 (m, 1H) 2.54-2.78 (m, 3H) 3.69 (s, 1H) 4.24 (s, 2H) 7.29-7.65 (m, 5H). LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{13}H_{19}NO_2$ 221.14; Found: 222.28 $(M+H)^+$.

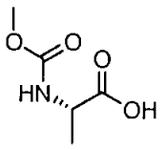
*Cap-51*



$Na_2CO_3$ (1.83g, 17.2 mmol) was added to NaOH (33 mL of 1M/$H_2O$, 33 mmol) solution of L-valine (3.9 g, 33.29 mmol) and the resulting solution was cooled with ice-water bath. Methyl chloroformate (2.8 mL, 36.1 mmol) was added dropwise over 15 min, the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3.25 hr. The reaction mixture was washed with ether (50 mL, 3x), and the aqueous phase was cooled with ice-water bath and acidified with concentrated HCl to a pH region of 1-2, and extracted with $CH_2Cl_2$ (50 mL, 3x). The organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated *in vacuo* to afford Cap-51 as a white solid (6 g). $^1$H NMR for the dominant rotamer (DMSO-$d_6$, $\delta$=2.5 ppm, 500

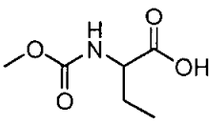
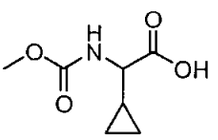
MHz): 12.54 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=8.6, 1H), 3.84 (dd, *J*=8.4, 6.0, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.87 (m, 6H). HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176.0923; found 176.0922.

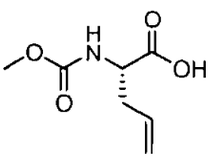
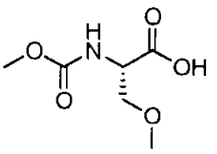
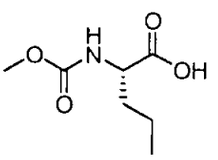
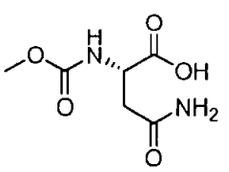
*Cap-52 (Same as Cap-12)*

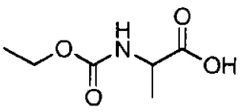
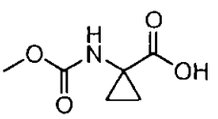
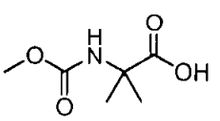
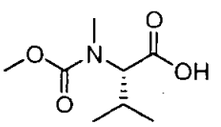
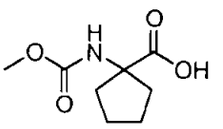


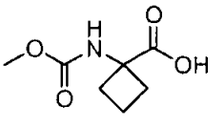
Cap-52 was synthesized from L-alanine according to the procedure described for the synthesis of Cap-51. For characterization purposes, a portion of the crude material was purified by a reverse phase HPLC ($H_2O$/methanol/TFA) to afford Cap-52 as a colorless viscous oil. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$=2.5 ppm, 500 MHz): 12.49 (br s, 1H), 7.43 (d, *J*=7.3, 0.88H), 7.09 (app br s, 0.12H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, *J*=7.3, 3H).

*Cap*-53 to *-64* were prepared from appropriate starting materials according to the procedure described for the synthesis of *Cap*-51, with noted modifications if any.

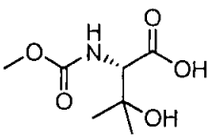
| Cap | Structure | Data |
|---|---|---|
| *Cap-53a*: (R) *Cap-53b*: (S) |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.51 (br s, 1H), 7.4 (d, *J* = 7.9, 0.9H), 7.06 (app s, 0.1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 7.3, 3H). RT = 0.77 minutes (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184.06; found 184.07. HRMS Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184.0586; found 184.0592. |
| *Cap-54a*: (R) *Cap-54b*: (S) |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.48 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6, 0.9H), 7.25 (app s, 0.1H), 3.52 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 1H), |

| | | |
|---|---|---|
| | | 0.39-0.35 (m, 1H), 0.31-0.21 (m, 1H). HRMS Calcd. for $[M+H]^+$ $C_7H_{12}NO_4$: 174.0766; found 174.0771 |
| *Cap-55* |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.62 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2, 0.9H), 7.07 (app s, 0.1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.1, 1H), 5.04 (d, *J* = 10.4, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H). |
| *Cap-56* |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.75 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.3, 0.9H), 6.96 (app s, 0.1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (s, 3H). |
| *Cap-57* |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.50 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.7, 0.08H), 7.40 (d, *J* = 7.9, 0.76H), 7.19 (d, *J* = 8.2, 0.07H), 7.07 (d, *J* = 6.7, 0.09H), 4.21-4.12 (m, 0.08H), 4.06-3.97 (m, 0.07H), 3.96-3.80 (m, 0.85H), 3.53 (s, 3H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.4, 3H). LC (Cond. 2): RT = 1.39 LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176.09; found 176.06. |
| *Cap-58* |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.63 (br s, 1H), 7.35 (s,1H), 7.31 ( d, *J* = 8.2, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.54(dd, *J* = 15.5, 5.4, 1H), 2.43 (dd, *J* = 15.6, 8.0, 1H). RT = 0.16 min (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_{11}N_2O_5$: 191.07; found 191.14. |

| | | |
|---|---|---|
| *Cap-59a*: (R) *Cap-59b*: (S) |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.49 (br s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.3, 0.89H), 7.04 (br s, 0.11H), 4.00-3.95 (m, 3H), 1.24 (d, *J* = 7.3, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2, 3H). HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162.0766; found 162.0771. |
| *Cap-60* |  | The crude material was purified with a reverse phase HPLC ($H_2O$/MeOH/TFA) to afford a colorless viscous oil that crystallized to a white solid upon exposure to high vacuum. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.38 (br s, 1H), 7.74 (s, 0.82H), 7.48 (s, 0.18H), 3.54/3.51 (two s, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.98 (m, 2H). HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_{10}NO_4$: 160.0610; found 160.0604. |
| *Cap-61* |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.27 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162.0766; found 162.0765. |
| *Cap-62* |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.74 (br s, 1H), 4.21 (d, *J* = 10.3, 0.6H), 4.05 (d, *J* = 10.0, 0.4H), 3.62/3.60 (two singlets, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.3, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.6, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M-H]^-$ $C_8H_{14}NO_4$: 188.09; found 188.05. |
| *Cap-63* |  | [Note: the reaction was allowed to run for longer than what was noted for the general procedure.] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.21 (br s, 1H), 7.42 (br |

| | | |
|---|---|---|
| | | s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 4H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_4$: 188.09; found 188.19. |
| *Cap-64* |  | [Note: the reaction was allowed to run for longer than what was noted for the general procedure.] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.35 (br s, 1H), 7.77 (s, 0.82H), 7.56/7.52 (overlapping br s, 0.18H), 3.50 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H). |

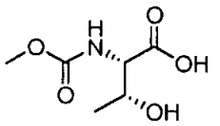
*Cap-65*



Methyl chloroformate (0.65 mL, 8.39 mmol) was added dropwise over 5 min to a cooled (ice-water) mixture of $Na_2CO_3$ (0.449 g, 4.23 mmol), NaOH (8.2 mL of 1M/$H_2O$, 8.2 mmol) and (*S*)-2-amino-3-hydroxy-3-methylbutanoic acid (1.04 g, 7.81 mmol). The reaction mixture was stirred for 45 min, and then the cooling bath was removed and stirring was continued for an additional 3.75 hr. The reaction mixture was washed with $CH_2Cl_2$, and the aqueous phase was cooled with ice-water bath and acidified with concentrated HCl to a pH region of 1-2. The volatile component was removed *in vacuo* and the residue was taken up in a 2:1 mixture of MeOH/$CH_2Cl_2$ (15 mL) and filtered, and the filterate was rotervaped to afford *Cap*-65 as a white semi-viscous foam (1.236 g). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 6.94 (d, *J* = 8.5, 0.9 H), 6.53 (br s, 0.1H), 3.89 (d, *J* = 8.8, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

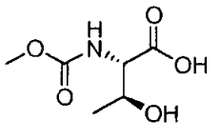
*Cap*-66 and -67 were prepared from appropriate commercially available starting materials by employing the procedure described for the synthesis of *Cap*-65.

*Cap-66*



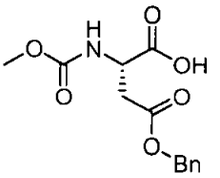
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.58 (br s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.3, 0.13H), 6.81 (d, *J* = 8.8, 0.67H), 4.10-4.02 (m, 1.15H), 3.91 (dd, *J* = 9.1, 3.5, 0.85H), 3.56 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.2, 3H). [Note: only the dominant signals of NH were noted].

*Cap-67*



$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.51 (br s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4, 0.75H), 7.12 (br d, *J* = 0.4, 0.05H), 6.86 (br s, 0.08H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.3, 3H). [Note: only the dominant signals of NH were noted].

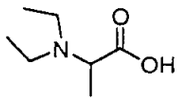
*Cap-68*



Methyl chloroformate (0.38 ml, 4.9 mmol) was added drop-wise to a mixture of 1N NaOH (aq) (9.0 ml, 9.0 mmol), 1M $NaHCO_3$ (aq) (9.0 ml, 9.0 mol), L-aspartic acid β-benzyl ester (1.0 g, 4.5 mmol) and Dioxane (9 ml). The reaction mixture was stirred at ambient conditions for 3 hr, and then washed with Ethyl acetate (50 ml, 3x). The aqueous layer was acidified with 12N HCl to a pH ~ 1-2, and extracted with ethyl acetate (3 x 50 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford *Cap*-68 as a light yellow oil (1.37g; mass is above theoretical yield, and the product was used without further purification). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.88 (br s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 5.13 (d, *J* = 12.8, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.9, 1H),

4.42-4.38 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.87 (dd, $J$ = 16.2, 5.5, 1H), 2.71 (dd, $J$ =16.2, 8.3, 1H). LC (Cond. 2): RT = 1.90 min; LC/MS: Anal. Calcd. For $[M+H]^+$ $C_{13}H_{16}NO_6$: 282.10; found 282.12.

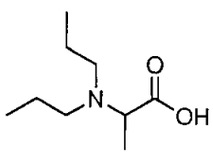
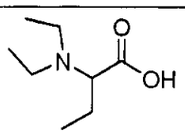
*Cap-69a and -69b*

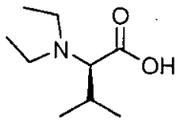
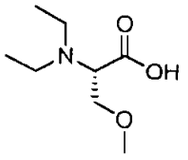
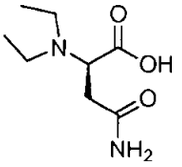
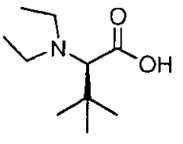


*Cap-69a: (R)-enantiomer*
*Cap-69b: (S)-enantiomer*

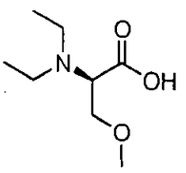
$NaCNBH_3$ (2.416 g, 36.5 mmol) was added in batches to a chilled (~15 °C) water (17 mL)/MeOH (10 mL) solution of alanine (1.338 g, 15.0 mmol). A few minutes later acetaldehyde (4.0 mL, 71.3 mmol) was added drop-wise over 4 min, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at ambient condition for 6 hr. An additional acetaldehyde (4.0 mL) was added and the reaction was stirred for 2 hr. Concentrated HCl was added slowly to the reaction mixture until the pH reached ~ 1.5, and the resulting mixture was heated for 1 hr at 40 °C. Most of the volatile component was removed *in vacuo* and the residue was purified with a Dowex ® 50WX8-100 ion-exchange resin (column was washed with water, and the compound was eluted with dilute $NH_4OH$, prepared by mixing 18 ml of $NH_4OH$ and 282 ml of water) to afford *Cap*-69 (2.0 g) as an off-white soft hygroscopic solid. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 3.44 (q, $J$ = 7.1, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.23 (d, $J$ = 7.1, 3H), 1.13 (t, $J$ = 7.3, 6H).

*Cap-70* to *-74x* were prepared according to the procedure described for the synthesis of *Cap*-69 by employing appropriate starting materials.

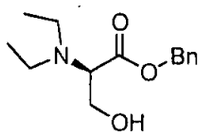
| | | |
|---|---|---|
| *Cap-70a*: (R) *Cap-70b*: (S) |  | $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 3.42 (q, $J$ = 7.1, 1H), 2.68-2.60 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.19 (d, $J$ = 7.3, 3H), 0.85 (t, $J$ = 7.5, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174.15; found 174.13. |
| *Cap-71a*: (R) *Cap-71b*: (S) |  | $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 3.18-3.14 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, |

| | | |
|---|---|---|
| | | 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.05 (t, $J$ = 7.2, 6H), 0.91 (t, $J$ = 7.3, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_{18}NO_2$: 160.13; found 160.06. |
| *Cap-72* |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 2.77-2.66 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 0.98 (t, $J$ = 7.1, 6H), 0.91 (d, $J$ = 6.5, 3H), 0.85 (d, $J$ = 6.5, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174.15; found 174.15. |
| *Cap-73* |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 9.5 (br s, 1H), 3.77 (dd, $J$ = 10.8, 4.1,1H), 3.69-3.61 ( m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 4H), 1.13 (t, $J$ = 7.2, 6H). |
| *Cap-74* |  | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 7.54 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.81 (t, $J$ = 6.6, k,1H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.63 (dd, $J$ = 15.6, 7.0, 1H), 2.36 (dd, $J$ = 15.4, 6.3, 1H), 1.09 (t, $J$ = 7.2, 6H). RT = 0.125 minutes (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 189.12; found 189.13. |
| *Cap-74x* |  | LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{22}NO_2$: 188.17; found 188.21 |

*Cap-75*



*Cap-75, step a*

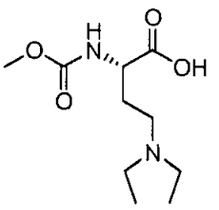


$NaBH_3CN$ (1.6 g, 25.5 mmol) was added to a cooled (ice/water bath) water (25 ml)/methanol (15 ml) solution of H-D-Ser-OBzl HCl (2.0 g, 8.6 mmol). Acetaldehyde (1.5 ml, 12.5 mmol) was added drop-wise over 5 min, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at ambient condition for 2 hr. The reaction was carefully quenched with 12N HCl and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water and purified with a reverse phase HPLC ($MeOH/H_2O$/TFA) to afford the TFA salt of (R)-benzyl 2-(diethylamino)-3-hydroxypropanoate as a colorless viscous oil (1.9g). $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 9.73 (br s, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 5.32 (d, $J$ = 12.2, 1H), 5.27 (d, $J$ = 12.5, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.43-3.21 (m, 4H), 1.23 (t, $J$ = 7.2, 6H). LC/MS (Cond. 2): RT = 1.38 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{22}NO_3$: 252.16; found 252.19.

*Cap-75*

NaH (0.0727 g, 1.82 mmol, 60%) was added to a cooled (ice-water) THF (3.0 mL) solution of the TFA salt (R)-benzyl 2-(diethylamino)-3-hydroxypropanoate (0.3019 g, 0.8264 mmol) prepared above, and the mixture was stirred for 15 min. Methyl iodide (56 µL, 0.90 mmol) was added and stirring was continued for 18 hr while allowing the bath to thaw to ambient condition. The reaction was quenched with water and loaded onto a MeOH pre-conditioned MCX (6 g) cartridge, and washed with methanol followed by compound elution with 2N $NH_3$/Methanol. Removal of the volatile component *in vacuo* afforded *Cap*-75, contaminated with (R)-2-(diethylamino)-3-hydroxypropanoic acid, as a yellow semi-solid (100 mg). The product was used as is without further purification.

*Cap-76*

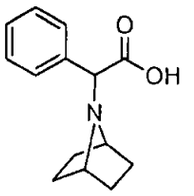


$NaCNBH_3$ (1.60 g, 24.2 mmol) was added in batches to a chilled (~15 °C) water/MeOH (12 mL each) solution of (*S*)-4-amino-2-(tert-butoxycarbonylamino) butanoic acid (2.17 g, 9.94 mmol). A few minutes later acetaldehyde (2.7 mL, 48.1 mmol) was added drop-wise over 2 min, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at ambient condition for 3.5 hr. An additional acetaldehyde (2.7 mL, 48.1 mmol) was added and the reaction was stirred for 20.5 hr. Most of the MeOH component was removed *in vacuo*, and the remaining mixture was treated with concentrated HCl until its pH reached ~ 1.0 and then heated for 2 hr at 40 °C. The volatile component was removed *in vacuo*, and the residue was treated with 4 M HCl/dioxane (20 mL) and stirred at ambient condition for 7.5 hr. The volatile component was removed *in vacuo* and the residue was purified with Dowex ® 50WX8-100 ion-exchange resin (column was washed with water and the compound was eluted with dilute $NH_4OH$, prepared from 18 ml of $NH_4OH$ and 282 ml of water) to afford intermediate (S)-2-amino-4-(diethylamino)butanoic acid as an off-white solid (1.73 g).

Methyl chloroformate (0.36 mL, 4.65 mmol) was added drop-wise over 11 min to a cooled (ice-water) mixture of $Na_2CO_3$ (0.243 g, 2.29 mmol), NaOH (4.6 mL of 1M/$H_2O$, 4.6 mmol) and the above product (802.4 mg). The reaction mixture was stirred for 55 min, and then the cooling bath was removed and stirring was continued for an additional 5.25 hr. The reaction mixture was diluted with equal volume of water and washed with $CH_2Cl_2$ (30 mL, 2x), and the aqueous phase was cooled with ice-water bath and acidified with concentrated HCl to a pH region of 2. The volatile component was then removed *in vacuo* and the crude material was free-based with MCX resin (6.0g; column was washed with water, and sample was eluted with 2.0 M $NH_3$/MeOH) to afford impure *Cap*-76 as an off-white solid (704 mg). $^1H$ NMR (MeOH-$d_4$, $\delta$ = 3.29 ppm, 400 MHz): $\delta$ 3.99 (dd, $J$ = 7.5, 4.7, 1H), 3.62 (s, 3H),

3.25-3.06 (m, 6H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.28 (t, $J$ = 7.3, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{21}N_2O_4$: 233.15; found 233.24.

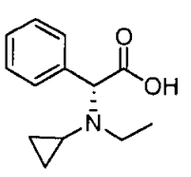
*Cap-77a and -77b*



*Cap-77a: enantiomer-1*
*Cap-77b: enantiomer-2*

The synthesis of *Cap*-77 was conducted according to the procedure described for *Cap*-7 by using 7-azabicyclo[2.2.1]heptane for the $SN_2$ displacement step, and by effecting the enantiomeric separation of the intermediate benzyl 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-2-phenylacetate using the following condition: the intermediate (303.7 mg) was dissolved in ethanol, and the resulting solution was injected on a chiral HPLC column (Chiracel AD-H column, 30 x 250 mm, 5 um) eluting with 90% $CO_2$-10% EtOH at 70 mL/min, and a temperature of 35 °C to provide 124.5 mg of enantiomer-1 and 133.8 mg of enantiomer-2. These benzyl esters were hydrogenolysed according to the preparation of *Cap*-7 to provide *Cap*-77: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 7.55 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.54 (app br s, 2H), 2.08-1.88 (m, 4 H), 1.57-1.46 (m, 4H). LC (Cond. 1): RT = 0.67 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2$: 232.13; found 232.18. HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2$: 232.1338; found 232.1340.

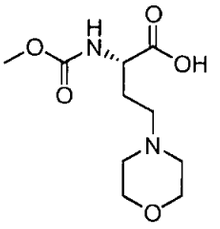
*Cap-78*



$NaCNBH_3$ (0.5828 g, 9.27 mmol) was added to a mixture of the HCl salt of (*R*)-2-(ethylamino)-2-phenylacetic acid (an intermediate in the synthesis of *Cap*-3; 0.9923 mg, 4.60 mmol) and (1-ethoxycyclopropoxy)trimethylsilane (1.640 g, 9.40 mmol) in MeOH (10 mL), and the semi-heterogeneous mixture was heated at 50 °C with an oil bath for 20 hr. More (1-ethoxycyclopropoxy)trimethylsilane (150 mg,

0.86 mmol) and $NaCNBH_3$ (52 mg, 0.827 mmol) were added and the reaction mixture was heated for an additional 3.5 hr. It was then allowed to cool to ambient temperature and acidified to a ~ pH region of 2 with concentrated HCl, and the mixture was filtered and the filtrate was rotervaped. The resulting crude material was taken up in *i*-PrOH (6 mL) and heated to effect dissolution, and the non-dissolved part was filtered off and the filtrate concentrated *in vacuo*. About 1/3 of the resultant crude material was purified with a reverse phase HPLC ($H_2O$/MeOH/TFA) to afford the TFA salt of *Cap*-78 as a colorless viscous oil (353 mg). $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.5 ppm, 400 MHz; after $D_2O$ exchange): $\delta$ 7.56-7.49 (m, 5H), 5.35 (S, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.06 (app br s, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.26 (t, $J$ = 7.3, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.83-0.44 (m, 3H). LC (Cond. 1): RT = 0.64 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220.13; found 220.21. HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220.1338; found 220.1343.

*Cap-79*



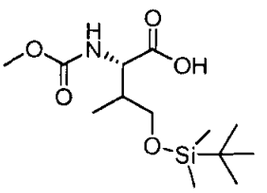
Ozone was bubbled through a cooled (-78 °C) $CH_2Cl_2$ (5.0 mL) solution *Cap*-55 (369 mg, 2.13 mmol) for about 50 min until the reaction mixture attained a tint of blue color. $Me_2S$ (10 pipet drops) was added, and the reaction mixture was stirred for 35 min. The -78 °C bath was replaced with a -10 °C bath and stirring continued for an additional 30 min, and then the volatile component was removed *in vacuo* to afford a colorless viscous oil.

$NaBH_3CN$ (149 mg, 2.25 mmol) was added to a MeOH (5.0 mL) solution of the above crude material and morpholine (500 µL, 5.72 mmol) and the mixture was stirred at ambient condition for 4 hr. It was cooled to ice-water temperature and treated with concentrated HCl to bring its pH to ~2.0, and then stirred for 2.5 hr. The volatile component was removed *in vacuo*, and the residue was purified with a combination of MCX resin (MeOH wash; 2.0 N $NH_3$/MeOH elution) and a reverse

phase HPLC ($H_2O$/MeOH/TFA) to afford *Cap*-79 containing unknown amount of morpholine.

In order to consume the morpholine contaminant, the above material was dissolved in $CH_2Cl_2$ (1.5 mL) and treated with $Et_3N$ (0.27 mL, 1.94 mmol) followed by acetic anhydride (0.10 mL, 1.06 mmol) and stirred at ambient condition for 18 hr. THF (1.0 mL) and $H_2O$ (0.5 mL) were added and stirring continued for 1.5 hr. The volatile component was removed *in vacuo*, and the resultant residue was passed through MCX resin (MeOH wash; 2.0 N $NH_3$/MeOH elution) to afford impure *Cap*-79 as a brown viscous oil, which was used for the next step without further purification.

*Cap-80a and -80b*



*Cap-80a: S/S-diastereomer*
*Cap-80b: S/R-diastereomer*

$SOCl_2$ (6.60 mL, 90.5 mmol) was added drop-wise over 15 min to a cooled (ice-water) mixture of (S)-3-amino-4-(benzyloxy)-4-oxobutanoic acid (10.04g, 44.98 mmol) and MeOH (300 mL), the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at ambient condition for 29 hr. Most of the volatile component was removed *in vacuo* and the residue was carefully partitioned between EtOAc (150 mL) and saturated $NaHCO_3$ solution. The aqueous phase was extracted with EtOAc (150 mL, 2x), and the combined organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford (S)-1-benzyl 4-methyl 2-aminosuccinate as a colorless oil (9.706g). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.5 ppm, 400 MHz): $\delta$ 7.40-7.32 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.72 (app t, $J$ = 6.6, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.68 (dd, $J$ = 15.9, 6.3, 1H), 2.58 (dd, $J$ = 15.9, 6.8, 1H), 1.96 (s, 2H). LC (Cond. 1): RT = 0.90 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_4$: 238.11; found 238.22.

$Pb(NO_3)_2$ (6.06 g, 18.3 mmol) was added over 1 min to a $CH_2Cl_2$ (80 mL) solution of (S)-1-benzyl 4-methyl 2-aminosuccinate (4.50 g, 19.0 mmol), 9-bromo-9-phenyl-9*H*-fluorene (6.44 g, 20.0 mmol) and $Et_3N$ (3.0 mL, 21.5 mmol), and the heterogeneous mixture was stirred at ambient condition for 48 hr. The mixture was

filtered and the filtrate was treated with $MgSO_4$ and filtered again, and the final filtrate was concentrated. The resulting crude material was submitted to a Biotage purification (350 g silica gel, $CH_2Cl_2$ elution) to afford (S)-1-benzyl 4-methyl 2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)succinate as highly viscous colorless oil (7.93 g). $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.5 ppm, 400 MHz): $\delta$ 7.82 (m, 2H), 7.39-7.13 (m, 16H), 4.71 (d, $J$ = 12.4, 1H), 4.51 (d, $J$ = 12.6, 1H), 3.78 (d, $J$ = 9.1, NH), 3.50 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H, partially overlapped with solvent). LC (Cond. 1): RT = 2.16 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{31}H_{28}NO_4$: 478.20; found 478.19.

LiHMDS (9.2 mL of 1.0 M/THF, 9.2 mmol) was added drop-wise over 10 min to a cooled (-78 °C) THF (50 mL) solution of (S)-1-benzyl 4-methyl 2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)succinate (3.907 g, 8.18 mmol) and stirred for ~1 hr. MeI (0.57 mL, 9.2 mmol) was added drop-wise over 8 min to the mixture, and stirring was continued for 16.5 hr while allowing the cooling bath to thaw to room temperature. After quenching with saturated $NH_4Cl$ solution (5 mL), most of the organic component was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between $CH_2Cl_2$ (100 mL) and water (40 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*, and the resulting crude material was purified with a Biotage (350 g silica gel; 25% EtOAc/hexanes) to afford 3.65 g of a 2S/3S and 2S/3R diastereomeric mixtures of 1-benzyl 4-methyl 3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)succinate in ~1.0:0.65 ratio ($^1H$ NMR). The stereochemistry of the dominant isomer was not determined at this juncture, and the mixture was submitted to the next step without separation. Partial $^1H$ NMR data (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.5 ppm, 400 MHz): major diastereomer, $\delta$ 4.39 (d, $J$ = 12.3, 1H of $CH_2$), 3.33 (s, 3H, overlapped with $H_2O$ signal), 3.50 (d, $J$ = 10.9, NH), 1.13 (d, $J$ = 7.1, 3H); minor diastereomer, $\delta$ 4.27 (d, $J$ =12.3, 1H of $CH_2$), 3.76 (d, $J$ = 10.9, NH), 3.64 (s, 3H), 0.77 (d, $J$ = 7.0, 3H). LC (Cond. 1): RT = 2.19 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{32}H_{30}NO_4$: 492.22; found 492.15.

Diisobutylaluminum hydride (20.57 ml of 1.0 M in hexanes, 20.57 mmol) was added drop-wise over 10 min to a cooled (-78 °C) THF (120 mL) solution of (2S)-1-benzyl 4-methyl 3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)succinate (3.37 g, 6.86 mmol) prepared above, and stirred at -78 °C for 20 hr. The reaction mixture was removed from the cooling bath and rapidly poured into ~1M $H_3PO_4/H_2O$ (250

mL) with stirring, and the mixture was extracted with ether (100 mL, 2x). The combined organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. A silica gel mesh of the crude material was prepared and submitted to chromatography (25% EtOAc/hexanes; gravity elution) to afford 1.1g of (2S,3S)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)butanoate, contaminated with benzyl alcohol, as a colorless viscous oil and (2S,3R)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)butanoate containing the (2S,3R) stereoisomer as an impurity. The later sample was resubmitted to the same column chromatography purification conditions to afford 750 mg of purified material as a white foam. [Note: the (2S, 3S) isomer elutes before the (2S,3R) isomer under the above condition]. (2S, 3S) isomer: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.5 ppm, 400 MHz): 7.81 (m, 2H), 7.39-7.08 (m, 16H), 4.67 (d, $J$ = 12.3, 1H), 4.43 (d, $J$ = 12.4, 1H), 4.21 (app t, $J$ = 5.2, OH), 3.22 (d, $J$ = 10.1, NH), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), ~2.5 (m, 1H, overlapped with the solvent signal), 1.58 (m, 1H), 0.88 (d, $J$ = 6.8, 3H). LC (Cond. 1): RT = 2.00 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464.45; found 464.22. (2S, 3R) isomer: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.5 ppm, 400 MHz): 7.81 (d, $J$ = 7.5, 2H), 7.39-7.10 (m, 16H), 4.63 (d, $J$= 12.1, 1H), 4.50 (app t, $J$ = 4.9, 1H), 4.32 (d, $J$ = 12.1, 1H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.44 (dd, $J$ = 9.0, 8.3, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.57 (d, $J$ = 6.8, 3H). LC (Cond. 1): RT = 1.92 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464.45; found 464.52.

The relative stereochemical assignments of the DIBAL-reduction products were made based on NOE studies conducted on lactone derivatives prepared from each isomer by employing the following protocol: LiHMDS (50 µL of 1.0 M/THF, 0.05 mmol) was added to a cooled (ice-water) THF (2.0 mL) solution of (2S,3S)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)butanoate (62.7 mg, 0.135 mmol), and the reaction mixture was stirred at similar temperature for ~2 hr. The volatile component was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between $CH_2Cl_2$ (30 mL), water (20 mL) and saturated aqueous $NH_4Cl$ solution (1 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*, and the resulting crude material was submitted to a Biotage purification (40 g silica gel; 10-15% EtOAc/hexanes) to afford (3S,4S)-4-methyl-3-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)dihydrofuran-2(3*H*)-one as a colorless film of solid (28.1 mg). (2S,3R)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)butanoate was

elaborated similarly to (3S,4R)-4-methyl-3-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)dihydrofuran-2(3*H*)-one. (3S,4S)-lactone isomer: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz), 7.83 (d, *J* = 7.5, 2H), 7.46-7.17 (m, 11H), 4.14 (app t, *J* = 8.3, 1H), 3.60 (d, *J* = 5.8, NH), 3.45 (app t, *J* = 9.2, 1H), ~2.47 (m, 1H, partially overlapped with solvent signal), 2.16 (m, 1H), 0.27 (d, *J* = 6.6, 3H). LC (Cond. 1): RT = 1.98 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378.15; found 378.42. (3S,4R)-lactone isomer: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz), 7.89 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.3, 1H), 7.46-7.20 (m, 11H), 3.95 (dd, *J* = 9.1, 4.8, 1H), 3.76 (d, *J* = 8.8, 1H), 2.96 (d, *J* = 3.0, NH), 2.92 (dd, *J* = 6.8, 3, NCH), 1.55 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 7.0, 3H). LC (Cond. 1): RT = 2.03 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378.15; found 378.49.

TBDMS-Cl (48 mg, 0.312 mmol) followed by imidazole (28.8 mg, 0.423 mmol) were added to a $CH_2Cl_2$ (3 ml) solution of (2S,3S)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)butanoate (119.5 mg, 0.258 mmol), and the mixture was stirred at ambient condition for 14.25 hr. The reaction mixture was then diluted with $CH_2Cl_2$ (30 mL) and washed with water (15 mL), and the organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resultant crude material was purified with a Biotage (40 g silica gel; 5% EtOAc/hexanes) to afford (2S,3S)-benzyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)butanoate, contaminated with TBDMS based impurities, as a colorless viscous oil (124.4 mg). (2S,3R)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)butanoate was elaborated similarly to (2S,3R)-benzyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)butanoate. (2S,3S)-silyl ether isomer: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz), 7.82 (d, *J* = 4.1, 1H), 7.80 (d, *J* = 4.0, 1H), 7.38-7.07 (m, 16 H), 4.70 (d, *J* = 12.4, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.3, 1H), 3.28-3.19 (m, 3H), 2.56 (dd, *J* = 10.1, 5.5, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.8, 3H), 0.70 (s, 9H), -0.13 (s, 3H), -0.16 (s, 3H). LC (Cond. 1, where the run time was extended to 4 min): RT = 3.26 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{37}H_{44}NO_3Si$: 578.31; found 578.40. (2S,3R)-silyl ether isomer: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz), 7.82 (d, *J* = 3.0, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.1, 1H), 7.39-7.10 (m, 16H), 4.66 (d, *J* = 12.4, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.4, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.9, 5.6, 1H), 3.45

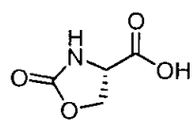
(d, $J$ = 9.5, 1H), 3.41 (dd, $J$ = 10, 6.2, 1H), 2.55 (dd, $J$ = 9.5, 7.3, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.77 (s, 9H), 0.61 (d, $J$ = 7.1, 3H), -0.06 (s, 3H), -0.08 (s, 3H).

A balloon of hydrogen was attached to a mixture of (2S,3S)-benzyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)butanoate (836 mg, 1.447 mmol) and 10% Pd/C (213 mg) in EtOAc (16 mL) and the mixture was stirred at room temperature for ~ 21 hr, where the balloon was recharged with $H_2$ as necessary. The reaction mixture was diluted with $CH_2Cl_2$ and filtered through a pad of diatomaceous earth (Celite-545®), and the pad was washed with EtOAc (200 mL), EtOAc/MeOH (1:1 mixture, 200 mL) and MeOH (750 mL). The combined organic phase was concentrated, and a silica gel mesh was prepared from the resulting crude material and submitted to a flash chromatography (8:2:1 mixture of EtOAc/i-PrOH/$H_2O$) to afford (2S,3S)-2-amino-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutanoic acid as a white fluffy solid (325 mg). (2S,3R)-benzyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)butanoate was similarly elaborated to (2S,3R)-2-amino-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutanoic acid. (2S,3S)-amino acid isomer: $^1$H NMR (Methanol-$d_4$, $\delta$ = 3.29 ppm, 400 MHz), 3.76 (dd, $J$ = 10.5, 5.2, 1H), 3.73 (d, $J$ = 3.0, 1H), 3.67 (dd, $J$ = 10.5, 7.0, 1H), 2.37 (m, 1H), 0.97 (d, $J$ = 7.0, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248.17; found 248.44. (2S,3R)-amino acid isomer: $^1$H NMR (Methanol-$d_4$, $\delta$ = 3.29 ppm, 400 MHz), 3.76-3.75 (m, 2H), 3.60 (d, $J$ = 4.1, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.06 (d, $J$ = 7.3, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248.17; found 248.44.

Water (1 mL) and NaOH (0.18 mL of 1.0 M/$H_2O$, 0.18 mmol) were added to a mixture of (2S,3S)-2-amino-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutanoic acid (41.9 mg, 0.169 mmol) and $Na_2CO_3$ (11.9 mg, 0.112 mmol), and sonicated for about 1 min to effect dissolution of reactants. The mixture was then cooled with an ice-water bath, methyl chloroformate (0.02 mL, 0.259 mmol) was added over 30 s, and vigorous stirring was continued at similar temperature for 40 min and then at ambient temperature for 2.7 hr. The reaction mixture was diluted with water (5 mL), cooled with ice-water bath and treated drop-wise with 1.0 N HCl aqueous solution (~0.23 mL). The mixture was further diluted with water (10 mL) and extracted with $CH_2Cl_2$ (15 mL, 2x). The combined organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and

concentrated *in vacuo* to afford *Cap*-80a as an off-white solid. (2S,3R)-2-amino-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutanoic acid was similarly elaborated to *Cap*-80b. *Cap*-80a: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.5 ppm, 400 MHz), 12.57 (br s, 1H), 7.64 (d, $J$ = 8.3, 0.3H), 7.19 (d, $J$ = 8.8, 0.7H), 4.44 (dd, $J$ = 8.1, 4.6, 0.3H), 4.23 (dd, $J$ = 8.7, 4.4, 0.7H), 3.56/3.53 (two singlets, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), ~0.84 (d, 0.9H, overlapped with t-Bu signal), 0.79 (d, $J$ = 7, 2.1H), 0.02/0.01/0.00 (three overlapping singlets, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328.16; found 328.46. *Cap*-80b: $^1$H NMR ($CDCl_3$, $\delta$ = 7.24 ppm, 400 MHz), 6.00 (br d, $J$ = 6.8, 1H), 4.36 (dd, $J$ = 7.1, 3.1, 1H), 3.87 (dd, $J$ = 10.5, 3.0, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (dd, $J$ = 10.6, 4.8, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.03 (d, $J$ = 7.1, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328.16; found 328.53. The crude products were utilized without further purification.

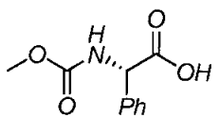
*Cap-81*



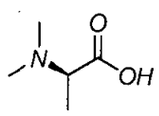
Prepared according to the protocol described by Falb et al. *Synthetic Communications* 1993, *23*, 2839.

*Cap-82 to Cap-85*

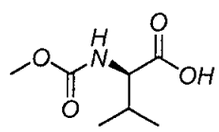
*Cap*-82 to *Cap*-85 were synthesized from appropriate starting materials according to the procedure described for *Cap*-51 or *Cap*-13. The samples exhibited similar spectral profiles as that of their enantiomers (i.e., *Cap*-4, *Cap*-13, *Cap*-51 and *Cap*-52, respectively).



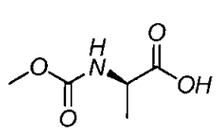
*Cap-82*



*Cap-83*

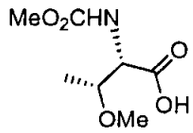


*Cap-84*



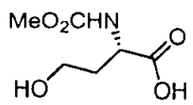
*Cap-85*

*Cap-86*



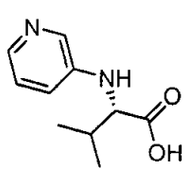

To a mixture of O-methyl-L-threonine (3.0 g, 22.55 mmol), NaOH (0.902 g, 22.55 mmol) in $H_2O$ (15 mL) was added $ClCO_2Me$ (1.74 mL, 22.55 mmol) dropwise at 0°C. The mixture was allowed to stir for 12 h and acidified to pH 1 using 1N HCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc and (2x250 mL) and 10% MeOH in $CH_2Cl_2$ (250 mL) and the combined organic phases were concentrated under *in vacuo* to afford a colorless oil (4.18 g, 97%) which was of sufficient purity for use in subsequent steps. $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.19 (s, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.17 (d, $J$ = 7.7 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_7H_{13}NO_5$: 191; found: 190 $(M-H)^-$.

*Cap-87*



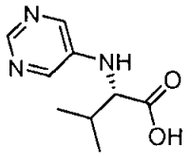

To a mixture of L-homoserine (2.0 g, 9.79 mmol), $Na_2CO_3$ (2.08 g, 19.59 mmol) in $H_2O$ (15 mL) was added $ClCO_2Me$ (0.76 mL, 9.79 mmol) dropwise at 0°C. The mixture was allowed to stir for 48 h and acidified to pH 1 using 1N HCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc and (2X250 mL) and the combined organic phases were concentrated *in vacuo* to afford a colorless solid (0.719 g, 28%) which was of sufficient purity for use in subsequent steps. $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.23 (dd, $J$ = 4.5, 9.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 2H), 2.08 – 2.14 (m, 1H), 1.82 – 1.89 (m, 1H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_7H_{13}NO_5$: 191; found: 192 $(M+H)^+$.

*Cap-88*



A mixture of L-valine (1.0 g, 8.54 mmol), 3-bromopyridine (1.8 mL, 18.7 mmol), $K_2CO_3$ (2.45 g, 17.7 mmol) and CuI (169 mg, 0.887 mmol) in DMSO (10 mL) was heated at 100°C for 12h. The reaction mixture was cooled to rt, poured into $H_2O$ (ca. 150 mL) and washed with EtOAc (x2). The organic layers were extracted with a small amount of $H_2O$ and the combined aq phases were acidified to ca. pH 2 with 6N HCl. The volume was reduced to about one-third and 20g of cation exchange resin (Strata) was added. The slurry was allowed to stand for 20 min and loaded onto a pad of cation exchange resin (Strata) (ca. 25g). The pad was washed with $H_2O$ (200 mL), MeOH (200 mL), and then $NH_3$ (3M in MeOH, 2X200 mL). The appropriate fractions was concentrated *in vacuo* and the residue (ca. 1.1 g) was dissolved in $H_2O$, frozen and lyophyllized. The title compound was obtained as a foam (1.02 g, 62%). $^1$HNMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.00 (s, br, 1H), 7.68 – 7.71 (m, 1H), 7.01 (s, br, 1H), 6.88 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 5.75 (s, br, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.04 – 2.06 (m, 1H), 0.95 (d, $J$ = 6.0 Hz, 3H), 0.91 (d, $J$ = 6.6 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{14}N_2O_2$: 194; found: 195 $(M+H)^+$.

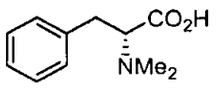
*Cap-89*




A mixture of L-valine (1.0 g, 8.54 mmol), 5-bromopyrimidine (4.03 g, 17.0 mmol), $K_2CO_3$ (2.40 g, 17.4 mmol) and CuI (179 mg, 0.94 mmol) in DMSO (10 mL) was heated at 100°C for 12h. The reaction mixture was cooled to RT, poured into $H_2O$ (ca. 150 mL) and washed with EtOAc (x2). The organic layers were extracted with a small amount of $H_2O$ and the combined aq phases were acidified to ca. pH 2 with 6N HCl. The volume was reduced to about one-third and 20g of cation exchange resin (Strata) was added. The slurry was allowed to stand for 20 min and loaded onto a pad of cation exchange resin (Strata) (ca. 25g). The pad was washed with $H_2O$ (200 mL), MeOH (200 mL), and then $NH_3$ (3M in MeOH, 2x200 mL). The appropriate fractions was concentrated *in vacuo* and the residue (ca. 1.1 g) was dissolved in $H_2O$, frozen and lyophyllized. The title compound was obtained as a foam (1.02 g, 62%). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) showed the mixture to contain

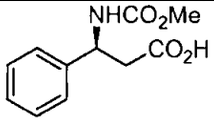
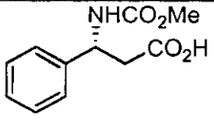
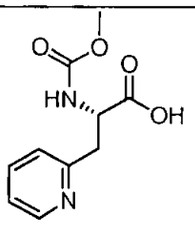
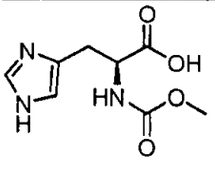
valine and the purity could not be estimated. The material was used as is in subsequent reactions. LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{13}N_3O_2$: 195; found: 196 $(M+H)^+$.

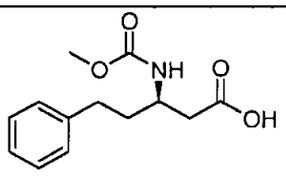
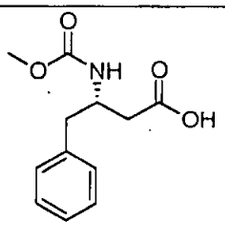
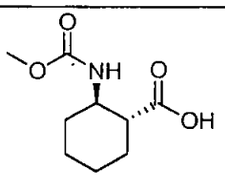
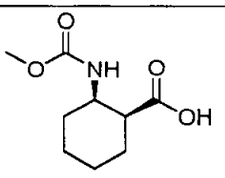
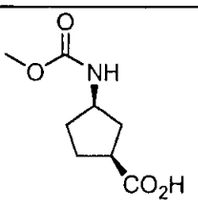
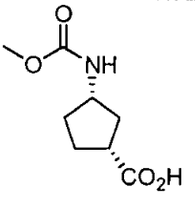
*Cap–90*

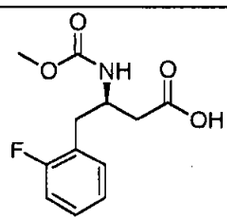
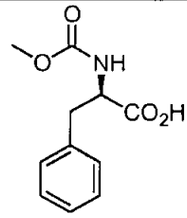
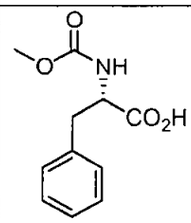
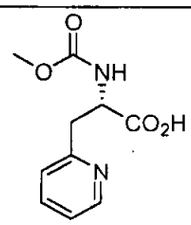
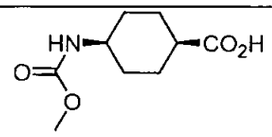
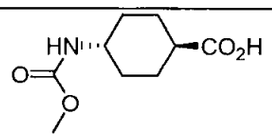


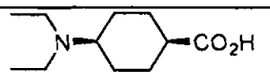
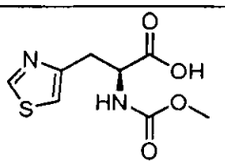
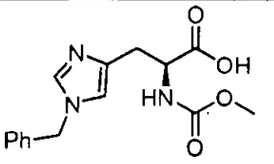
*Cap*-90 was prepared according to the method described for the preparation of *Cap*-1. The crude material was used as is in subsequent steps. LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; found: 192 $(M-H)^-$.

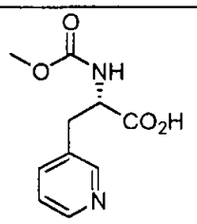
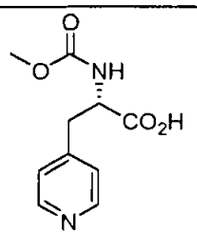
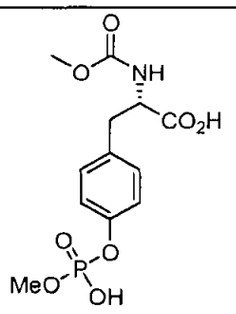
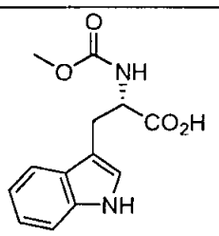
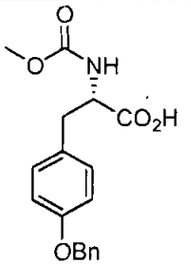
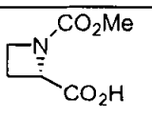
The following caps were prepared according to the method used for preparation of cap 51 unless noted otherwise:

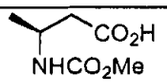
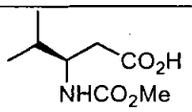
| Cap | Structure | LCMS |
|---|---|---|
| *Cap-91* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; found: 222 $(M-H)^-$. |
| *Cap-92* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; found: 222 $(M-H)^-$. |
| *Cap-93* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; found: 225 $(M+H)^+$. |
| *Cap-94* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; found: 214 $(M+H)^+$. |

| | | |
|---|---|---|
| *Cap-95* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}NO_4$: 251; found: 250 $(M-H)^-$. |
| *Cap-96* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; found: 236 $(M-H)^-$. |
| *Cap-97* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{15}NO_4$: 201; found: 200 $(M-H)^-$. |
| *Cap-98* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{15}NO_4$: 201; found: 202 $(M+H)^+$. |
| *Cap-99* |  | $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3.88 – 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.71 (m, 2H). |
| *Cap-99a* |  | $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3.88 – 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.71 (m, 2H). |

| | | |
|---|---|---|
| *Cap-100* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{14}NO_4F$: 255; found: 256 $(M+H)^+$. |
| *Cap-101* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; found: 222 $(M-H)^-$. |
| *Cap-102* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; found: 222 $(M-H)^-$ |
| *Cap-103* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; found: 225 $(M+H)^+$. |
| *Cap-104* |  | $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3.60 (s, 3H), 3.50 – 3.53 (m, 1H), 2.66 – 2.69 and 2.44 – 2.49 (m, 1H), 1.91 – 2.01 (m, 2H), 1.62 – 1.74 (m, 4H), 1.51 – 1.62 (m, 2H). |
| *Cap-105* |  | $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3.60 (s, 3H), 3.33 – 3.35 (m, 1H, partially obscured by solvent), 2.37 – 2.41 and |

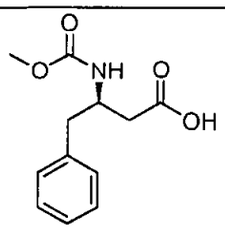
| | | |
|---|---|---|
| | | 2.16 – 2.23 (m, 1H), 1.94 – 2.01 (m, 4H), 1.43 – 1.53 (m, 2H), 1.17 – 1.29 (m, 2H). |
| *Cap-106* |  Prepared from cis-4-aminocyclohexane carboxylic acid and acetaldehyde by employing a similar procedure described for the synthesis of Cap-2. The crude HCl salt was passed through MCX ($MeOH/H_2O/CH_2Cl_2$ wash; 2 N $NH_3$/MeOH elution) to afford an oil, which was dissolved in $CH_3CN/H_2O$ and lyophilized to afford a tan solid. | $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3.16 (q, $J$ = 7.3 Hz, 4H), 2.38 - 2.41 (m, 1H), 2.28 – 2.31 (m, 2H), 1.79 – 1.89 (m, 2H), 1.74 (app, ddd $J$ = 3.5, 12.5, 15.9 Hz, 2H), 1.46 (app dt $J$ = 4.0, 12.9 Hz, 2H), 1.26 (t, $J$ = 7.3 Hz, 6H) |
| *Cap-107* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_8H_{10}N_2O_4S$: 230; found: 231 $(M+H)^+$. |
| *Cap-108* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{15}H_{17}N_3O_4$: 303; found: 304 $(M+H)^+$. |

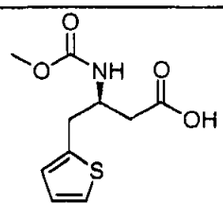
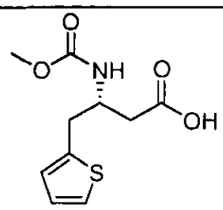
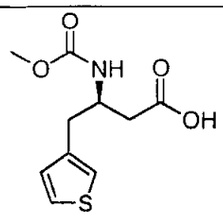
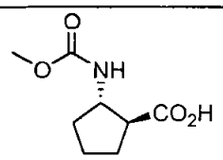
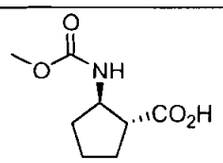
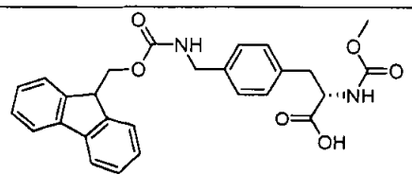
| | | |
|---|---|---|
| *Cap-109* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; found: 225 $(M+H)^+$. |
| *Cap-110* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; found: 225 $(M+H)^+$. |
| *Cap-111* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{16}NO_8P$: 333; found: 334 $(M+H)^+$. |
| *Cap-112* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{14}N_2O_4$: 262; found: 263 $(M+H)^+$. |
| *Cap-113* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{18}H_{19}NO_5$: 329; found: 330 $(M+H)^+$. |
| *Cap-114* |  | $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.82 – 4.84 (m, 1H), 4.00 – 4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (s, br, |

| | | |
|---|---|---|
| | | 2H) |
| *Cap-115* |  | $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.13 (s, br, 1H), 4.13 (s, br, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (d, $J$ = 5.0 Hz, 2H), 1.28 (d, $J$ = 9.1 Hz, 3H). |
| *Cap-116* |  | $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.10 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 3.74 – 3.83 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.54 – 2.61 (m, 2H), 1.88 (sept, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 0.95 (d, $J$ = 7.0 Hz, 6H). |

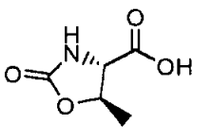
*Cap-117 to Cap-123*

For the preparation of *Cap*-117 to *Cap*-123 the Boc amino acids were obtained from commercially sources and were deprotected by treatment with 25% TFA in $CH_2Cl_2$. After complete reaction as judged by LCMS the solvents were removed *in vacuo* and the corresponding TFA salt of the amino acid was carbamoylated with methyl chloroformate according to the procedure described for *Cap*-51.

| Cap | Structure | LCMS |
|---|---|---|
| *Cap-117* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; found: 238 $(M+H)^+$. |

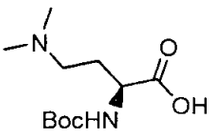
| | | |
|---|---|---|
| *Cap-118* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; found: 244 $(M+H)^+$. |
| *Cap-119* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; found: 244 $(M+H)^+$. |
| *Cap-120* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; found: 244 $(M+H)^+$. |
| *Cap-121* |  | $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.06 – 4.16 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 2.82 and 2.66 (s, br, 1H), 1.86 – 2.10 (m, 3H), 1.64 – 1.76 (m, 2H), 1.44 – 1.53 (m, 1H). |
| *Cap-122* |  | $^1$HNMR profile is similar to that of its enantiomer, Cap-121. |
| *Cap-123* |  | LCMS: Anal. Calcd. for $C_{27}H_{26}N_2O_6$: 474; found: 475 $(M+H)^+$. |

*Cap*-124



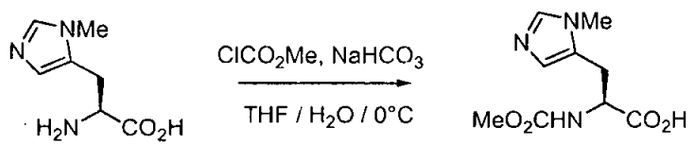
The hydrochloride salt of L-threonine tert-butyl ester was carbamoylated according to the procedure for *Cap*-51. The crude reaction mixture was acidified with 1N HCl to pH~1 and the mixture was extracted with EtOAc (2X50 mL). The combined organic phases were concentrated *in vacuo* to give a colorless oil which solidified on standing. The aqueous layer was concentrated *in vacuo* and the resulting mixture of product and inorganic salts was triturated with EtOAc-$CH_2Cl_2$-MeOH (1:1:0.1) and then the organic phase concentrated *in vacuo* to give a colorless oil which was shown by LCMS to be the desired product. Both crops were combined to give 0.52 g of a solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 4.60 (m, 1H), 4.04 (d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 1.49 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_5H_7NO_4$: 145; found: 146 $(M+H)^+$.

*Cap*-125



To a suspension of $Pd(OH)_2$, (20%, 100 mg), aqueous formaldehyde (37% wt, 4 ml), acetic acid, (0.5 mL) in methanol (15 mL) was added (S)-4-amino-2-(tert-butoxycarbonylamino)butanoic acid (1 g, 4.48 mmol). The reaction was purged several times with hydrogen and was stirred overnight with an hydrogen balloon room temp. The reaction mixture was filtered through a pad of diatomaceous earth (Celite®), and the volatile component was removed in vacuo. The resulting crude material was used as is for the next step. LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{22}N_2O_4$: 246; found: 247 $(M+H)^+$.

*Cap*-126

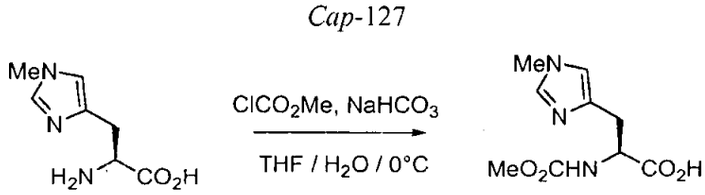



*cj-25* *cap-126*

This procedure is a modification of that used to prepare *Cap*-51. To a suspension of 3-methyl-L-histidine (0.80 g, 4.70 mmol) in THF (10mL) and $H_2O$ (10 mL) at 0°C was added $NaHCO_3$ (0.88 g, 10.5 mmol). The resulting mixture was treated with $ClCO_2Me$ (0.40 mL, 5.20 mmol) and the mixture allowed to stir at 0°C. After stirring for ca. 2h LCMS showed no starting material remaining. The reaction was acidified to pH 2 with 6 N HCl.

The solvents were removed *in vacuo* and the residue was suspended in 20 mL of 20% MeOH in $CH_2Cl_2$. The mixture was filtered and concentrated to give a light yellow foam (1.21 g,). LCMS and $^1H$ NMR showed the material to be a 9:1 mixture of the methyl ester and the desired product. This material was taken up in THF (10mL) and $H_2O$ (10mL), cooled to 0°C and LiOH (249.1 mg, 10.4 mmol) was added. After stirring ca. 1h LCMS showed no ester remaining. Therefore the mixture was acidified with 6N HCl and the solvents removed *in vacuo*. LCMS and $^1H$ NMR confirm the absence of the ester. The title compound was obtained as its HCl salt contaminated with inorganic salts (1.91 g, >100%). The compound was used as is in subsequent steps without further purification. $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.84, (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.52 (dd, $J$ = 5.0, 9.1 Hz, 1H), 3.89.(s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (dd, $J$ = 4.5, 15.6 Hz, 1H, partially obscured by solvent), 3.12 (dd, $J$ = 9.0, 15.6 Hz, 1H).LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{13}N_3O_4$: 227.09; found: 228.09 $(M+H)^+$.

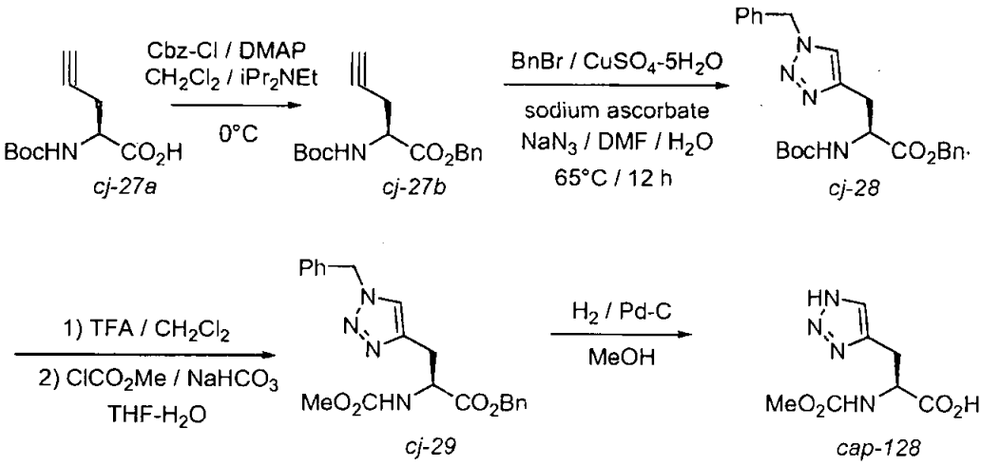
*Cap*-127



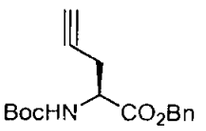

*cj-26* *cap-127*

*Cap*-127 was prepared according to the method for *Cap*-126 above starting from (S)-2-amino-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)propanoic acid (1.11 g, 6.56 mmol), $NaHCO_3$ (1.21 g, 14.4 mmol) and $ClCO_2Me$ (0.56 mL, 7.28 mmol). The title compound was obtained as its HCl salt (1.79 g, >100%) contaminated with inorganic salts. LCMS and $^1H$ NMR showed the presence of ca. 5% of the methyl ester. The crude mixture was used as is without further purification. $^1HNMR$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (dd, $J$ = 5.0, 8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (m, 1H); LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{13}N_3O_4$: 227.09; found: 228 $(M+H)^+$.

*Preparation of Cap*-128




Step 1. Preparation of (S)-benzyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)pent-4-ynoate (cj-27b).

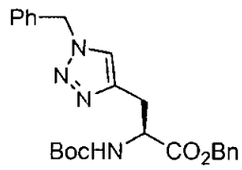



*cj-27b*

To a solution of *cj-27a* (1.01 g, 4.74 mmol), DMAP (58 mg, 0.475 mmol) and $iPr_2NEt$ (1.7 mL, 9.8 mmol) in $CH_2Cl_2$ (100 mL) at 0°C was added Cbz-Cl (0.68 mL, 4.83 mmol). The solution was allowed to stir for 4 h at 0°C, washed (1N $KHSO_4$, brine), dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified

by flash column chromatography (TLC 6:1 hex:EtOAc) to give the title compound (1.30 g, 91%) as a colorless oil. $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (s, 5H), 5.35 (d, br, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 5.23 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 5.17 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.53 (m, 1H), 2.68 – 2.81 (m, 2H), 2.00 (t, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{17}H_{21}NO_4$: 303; found: 304 $(M+H)^+$.

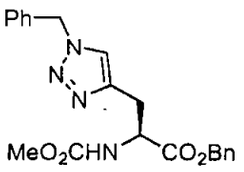
Step 2. Preparation of (S)-benzyl 3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoate (cj-28).




*cj-28*

To a mixture of (S)-benzyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)pent-4-ynoate (0.50 g, 1.65 mmol), sodium ascorbate (0.036 g, 0.18 mmol), $CuSO_4$-$5H_2O$ (0.022 g, 0.09 mmol) and $NaN_3$ (0.13 g, 2.1 mmol) in DMF-$H_2O$ (5 mL, 4:1) at rt was added BnBr (0.24 mL, 2.02 mmol) and the mixture was warmed to 65°C . After 5h LCMS indicated low conversion. A further portion of $NaN_3$ (100 mg) was added and heating was continued for 12h. The reaction was poured into EtOAc and $H_2O$ and shaken. The layers were separated and the aqueous layer extracted 3x with EtOAc and the combined organic phases washed ($H_2O$ x3, brine), dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash (Biotage, 40+M 0-5% MeOH in $CH_2Cl_2$; TLC 3% MeOH in $CH_2Cl_2$) to afford a light yellow oil which solidified on standing (748.3 mg, 104%). The NMR was consistent with the desired product but suggests the presence of DMF. The material was used as is without further purification. $^1$HNMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 7.27 – 7.32 (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.16 (dd, $J$ = 1.0, 5.3 Hz, 1H), 3.06 (dd, $J$ = 5.3, 14.7 Hz), 2.96 (dd, $J$ = 9.1, 14.7 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H).
LCMS: Anal. Calcd. for $C_{24}H_{28}N_4O_4$: 436; found: 437 $(M+H)^+$.

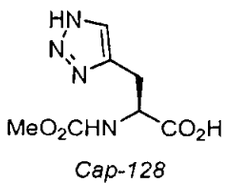
Step 3. Preparation of (S)-benzyl 3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(methoxycarbonylamino)propanoate (cj-29).




*cj-29*

A solution of (S)-benzyl 3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoate (0.52 g, 1.15 mmol) in $CH_2Cl_2$ was added TFA (4 mL). The mixture was allowed to stir at room temperature for 2h. The mixture was concentrated *in vacuo* to give a colorless oil which solidified on standing. This material was dissolved in THF-$H_2O$ and cooled to 0°C. Solid $NaHCO_3$ (0.25 g, 3.00 mmol) was added followed by $ClCO_2Me$ (0.25 mL, 3.25 mmol). After stirring for 1.5h the mixture was acidified to pH~2 with 6N HCl and then poured into $H_2O$-EtOAc. The layers were separated and the aq phase extracted 2x with EtOAc. The combined org layers were washed ($H_2O$, brine), dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to give a colorless oil (505.8 mg, 111%, NMR suggested the presence of an unidentified impurity) which solidified while standing on the pump. The material was used as is without further purification. $^1$HNMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.32 (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 5.06 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.37 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.09 (dd, $J$ = 5.6, 14.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, $J$ = 9.6, 14.7 Hz, 1H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{21}H_{22}N_4O_4$: 394; found: 395 $(M+H)^+$.

Step 4. Preparation of (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)propanoic acid (*Cap*-128).

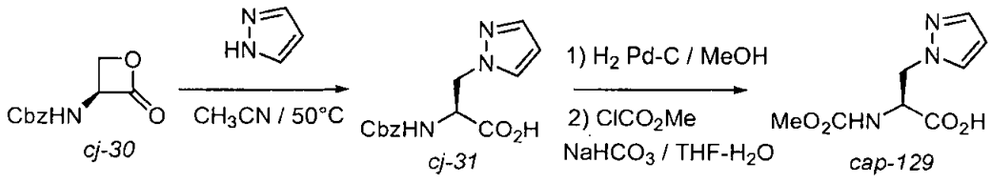



*Cap-128*

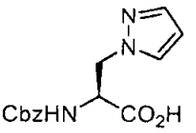
(S)-benzyl 3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(methoxycarbonylamino)propanoate (502 mg, 1.11 mmol) was hydrogenated in the presence of Pd-C (82 mg) in MeOH (5 mL) at atmospheric pressure for 12h. The mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®) and concentrated *in vacuo*. (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)propanoic acid was obtained

as a colorless gum (266 mg, 111%) which was contaminated with ca. 10% of the methyl ester. The material was used as is without further purification. $^1$HNMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.78 (s, br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 4.19 – 4.24 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.12 (dd, $J$ = 4.8 Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.96 (dd, $J$ = 9.9, 15.0 Hz, 1H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_7H_{10}N_4O_4$: 214; found: 215 $(M+H)^+$.

*Preparation of Cap-129*



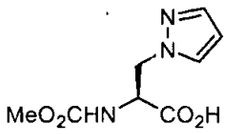

Step 1. Preparation of (S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoic acid (cj-31).




*cj-31*

A suspension of (S)-benzyl 2-oxooxetan-3-ylcarbamate (0.67 g, 3.03 mmol), and pyrazole (0.22 g, 3.29 mmol) in $CH_3CN$ (12 mL) was heated at 50 °C for 24h. The mixture was cooled to rt overnight and the solid filtered to afford (S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoic acid (330.1 mg). The filtrate was concentrated *in vacuo* and then triturated with a small amount of $CH_3CN$ (ca. 4 mL) to afford a second crop (43.5 mg). Total yield 370.4 mg (44%). m.p. 165.5 – 168°C. lit m.p. 168.5 – 169.5 [Vederas et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, *107*, 7105]. $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.51 (d, $J$ = 2.0, 1H), 7.48 (s, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.34 (m, 5H), 6.23 m, 1H), 5.05 (d, 12.7 H, 1H), 5.03 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 4.59 – 4.66 (m, 2H), 4.42 – 4.49 (m, 1H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{14}H_{15}N_3O_4$: 289; found: 290 $(M+H)^+$.

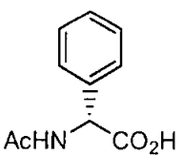
Step 2. Preparation of (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoic acid (*Cap-129*).




*cap-129*

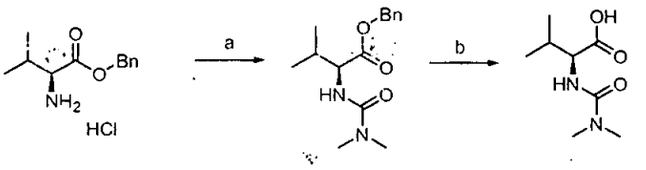
(S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoic acid (0.20 g, 0.70 mmol) was hydrogenated in the presence of Pd-C (45 mg) in MeOH (5 mL) at atmospheric pressure for 2h. The product appeared to be insoluble in MeOH, therefore the reaction mixture was diluted with 5mL $H_2O$ and a few drops of 6N HCl. The homogeneous solution was filtered through diatomaceous earth (Celite®), and the MeOH removed *in vacuo*. The remaining solution was frozen and lyophyllized to give a yellow foam (188.9 mg). This material was suspended in THF-$H_2O$ (1:1, 10mL) and then cooled to 0°C. To the cold mixture was added $NaHCO_3$ (146.0 mg, 1.74 mmol) carefully (evolution of $CO_2$). After gas evolution had ceased (ca. 15 min) $ClCO_2Me$ (0.06 mL, 0.78 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to stir for 2h and was acidified to pH~2 with 6N HCl and poured into EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase extracted with EtOAC (x5). The combined organic layers were washed (brine), dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated to give the title compound as a colorless solid (117.8 mg, 79%). $^1$HNMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.04 (s, 1H), 7.63 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 6.19 (app t, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, $J$ = 3.0, 12.9 Hz, 1H), 4.29 – 4.41 (m, 2H), 3.48 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; found: 214 $(M+H)^+$.

*Cap*-130




*Cap*-130 was prepared by acylation of commercially available (R)-phenylglycine analgous to the procedure given in: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. *Tetrahedron*, 1987, *43*(10), 2285.

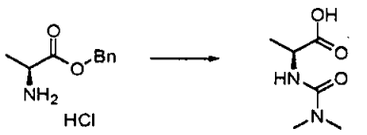
*Cap-131*




Step a: Dimethylcarbamoyl chloride (0.92 mL, 10 mmol) was added slowly to a solution of (S)-benzyl 2-amino-3-methylbutanoate hydrochloride (2.44 g; 10 mmol) and Hunig's base (3.67 mL, 21 mmol) in THF (50 mL). The resulting white suspension was stirred at room temperature overnight (16 hours) and concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography, eluting with ethyl acetate:hexanes (1:1). Collected fractions were concentrated under vacuum providing 2.35 g (85%) of clear oil. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0.84 (d, *J*=6.95 Hz, 3H), 0.89 (d, *J*=6.59 Hz, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 5.01-5.09 (m, *J*=12.44 Hz, 1H), 5.13 (d, *J*=12.44 Hz, 1H), 6.22 (d, *J*=8.05 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H). LC (Cond. 1): RT = 1.76 min; MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{16}H_{22}N_2O_3$: 279.17; found 279.03.

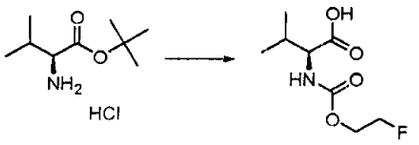
Step b: To a MeOH (50 mL) solution of the intermediate prepared above (2.35 g; 8.45 mmol) was added Pd/C (10%; 200 mg) and the resulting black suspension was flushed with $N_2$ (3x) and placed under 1 atm of $H_2$. The mixture was stirred at room temperature overnight and filtered though a microfiber filter to remove the catalyst. The resulting clear solution was then concentrated under reduced pressure to obtain 1.43 g (89%) of *Cap-131* as a white foam, which was used without further purification. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0.87 (d, *J*=4.27 Hz, 3H), 0.88 (d, *J*=3.97 Hz, 3H), 1.93-2.11 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.90 (dd, *J*=8.39, 6.87 Hz, 1H), 5.93 (d, *J*=8.54 Hz, 1H), 12.36 (s, 1H). LC (Cond. 1): RT = 0.33 min; MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 189.12; found 189.04.

*Cap-132*



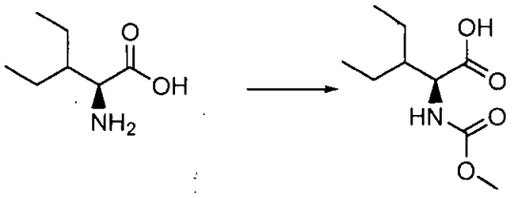
*Cap-132* was prepared from (S)-benzyl 2-aminopropanoate hydrochloride according to the method described for *Cap-131*. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1.27 (d, *J*=7.32 Hz, 3H), 2.80 (s, 6H), 4.06 (qt, 1H), 6.36 (d, *J*=7.32 Hz, 1H), 12.27 (s, 1H). LC (Cond. 1): RT = 0.15 min; MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_{13}N_2O_3$: 161.09; found 161.00.

*Cap-133*



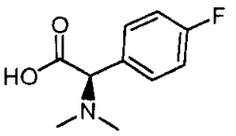
*Cap-133* was prepared from (S)-*tert*-butyl 2-amino-3-methylbutanoate hydrochloride and 2-fluoroethyl chloroformate according to the method described for *Cap-47*. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0.87 (t, *J* = 6.71 Hz, 6H), 1.97-2.10 (m, 1H), 3.83 (dd, *J*=8.39, 5.95 Hz, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.59-4.65 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.54 Hz, 1H), 12.54 (s, 1H).

*Cap-134*



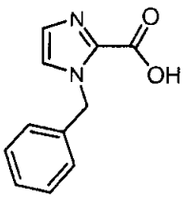
*Cap-134* was prepared from (S)-diethyl alanine and methyl chloroformate according to the method described for *Cap-51*. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0.72-0.89 (m, 6H), 1.15-1.38 (m, 4H), 1.54-1.66 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 3H), 4.09 (dd, *J* = 8.85, 5.19 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.85 Hz, 1H), 12.55 (s, 1H). LC (Cond. 2): RT = 0.66 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_9H_{18}NO_4$: 204.12; found 204.02.

*Cap-135*



A solution of D-2-amino-(4-fluorophenyl)acetic acid (338 mg, 2.00 mmol), 1*N* HCl in diethylether (2.0 mL, 2.0 mmol) and formalin (37%, 1 mL) in methanol (5 mL) was subjected to balloon hydrogenation over 10% palladium on carbon (60 mg) for 16 h at 25 °C. The mixture was then filtered through Celite to afford the HCl salt of *Cap-135* as a white foam (316 mg, 80%). $^1$H NMR (300 MHz, MeOH-$d_4$) δ 7.59 (dd, $J$ = 8.80, 5.10 Hz, 2H), 7.29 (t, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.05 (v br s, 3H), 2.63 (v br s, 3H); $R_t$ = 0.19 min (Cond.-MS-W5); 95% homogenity index; LRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{13}FNO_2$: 198.09; found: 198.10.

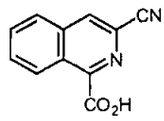
*Cap-136*



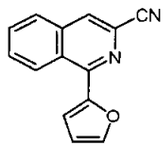
To a cooled (-50 °C) suspension of 1-benzyl-1*H*-imidazole (1.58 g, 10.0 mmol) in anhydrous diethyl ether (50 mL) under nitrogen was added *n*-butyl lithium (2.5 M in hexanes, 4.0 mL, 10.0 mmol) dropwise. After being stirred for 20 min at -50 °C, dry carbon dioxide (passed through Drierite) was bubbled into the reaction mixture for 10 min before it was allowed to warm up to 25 °C. The heavy precipitate which formed on addition of carbon dioxide to the reaction mixture was filtered to yield a hygroscopic, white solid which was taken up in water (7 mL), acidified to pH = 3, cooled, and induced to crystallize with scratching. Filtration of this precipitate gave a white solid which was suspended in methanol, treated with 1*N* HCl/diethyl ether (4 mL) and concentrated *in vacuo*. Lyophilization of the residue from water (5 mL) afforded the HCl salt of *Cap-136* as a white solid (817 mg, 40%). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.94 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.50-7.31 (m,

5H), 5.77 (s, 2H); $R_t$ = 0.51 min (Cond.-MS-W5); 95% homogenity index; LRMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}N_2O_2$: 203.08; found: 203.11.

*Cap-137*

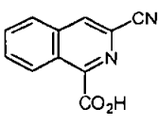


*Cap-137, step a*



A suspension of 1-chloro-3-cyanoisoquinoline (188 mg, 1.00 mmol; prepared according to the procedure in WO 2003/ 099274) (188 mg, 1.00 mmol), cesium fluoride (303.8 mg, 2.00 mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphine)palladium dichloride (10 mg, 0.02 mmol) and 2-(tributylstannyl)furan (378 µL, 1.20 mmol) in anhydrous dioxane (10 mL) under nitrogen was heated at 80 °C for 16 h before it was cooled to 25 °C and treated with saturated, aqueous potassium fluoride solution with vigorous stirring for 1 h. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water and the organic phase was separated, washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated. Purification of the residue on silica gel (elution with 0% to 30% ethyl acetate/hexanes) afforded *Cap-137, step a* as a white solid which was used as is (230 mg, 105%). $R_t$ = 1.95 min (Cond.-MS-W2); 90% homogeneity index; LRMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{14}H_8N_2O$: 221.07; found: 221.12.

*Cap-137*

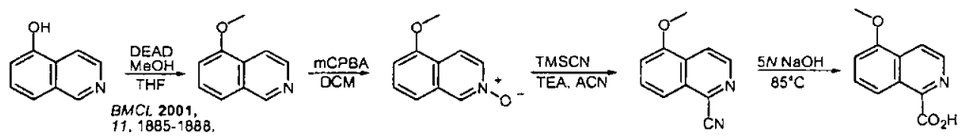


To a suspension of *Cap 137, step a*, (110 mg, 0.50 mmol) and sodium periodate (438 mg, 2.05 mmol) in carbon tetrachloride (1 mL), acetonitrile (1 mL) and water (1.5 mL) was added ruthenium trichloride hydrate (2 mg, 0.011 mmol).

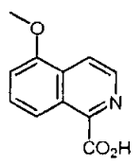
The mixture was stirred at 25 °C for 2 h and then partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was separated, extracted twice more with dichloromethane and the combined dichloromethane extracts were dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated. Trituration of the residue with hexanes afforded *Cap-137* (55 mg, 55%) as a grayish-colored solid. $R_t$ = 1.10 min (Cond.-MS-W2); 90% homogeneity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_8N_2O_2$: 200.08; found: 200.08.

*Caps 138* to *158*

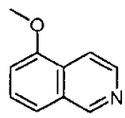
Synthetic Strategy. Method A.




*Cap-138*



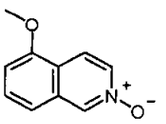

*Cap-138, step a*



To a stirred suspension of 5-hydroxisoquinoline (prepared according to the procedure in WO 2003/ 099274) (2.0 g, 13.8 mmol) and triphenylphosphine (4.3 g, 16.5 mmol) in dry tetrahydrofuran (20 mL) was added dry methanol (0.8 mL) and diethyl azodicarboxylate (3.0 mL, 16.5 mmol) portionwise. The mixture was stirred at room temperature for 20 h before it was diluted with ethyl acetate and washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated. The residue was preabsorbed onto silica gel and purified (elution with 40% ethyl acetate/hexanes) to afford *Cap-*

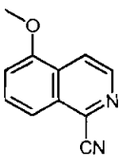
*138, step a* as a light yellow solid (1.00 g, 45%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.51 (d, $J$ = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, $J$ = 6.0 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 4.01 (s, 3H); $R_t$ = 0.66 min (Cond. D2); 95% homogeneity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}NO$: 160.08; found 160.10.

*Cap-138, step b*



To a stirred solution of *Cap 138, step a* (2.34 g, 14.7 mmol) in anhydrous dichloromethane (50 mL) at room temperature was added *meta*-chloroperbenzoic acid (77%, 3.42 g, 19.8 mmol) in one portion. After being stirred for 20 h, powdered potassium carbonate (2.0 g) was added and the mixture was stirred for 1 h at room temperature before it was filtered and concentrated to afford *Cap-138, step b* as a pale, yellow solid which was sufficiently pure to carry forward (2.15 g, 83.3%). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.73 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, $J$ = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, $J$=7.1 Hz, 1H), 7.52 (t, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); $R_t$ = 0.92 min, (Cond.-D1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}NO_2$: 176.07; found: 176.0.

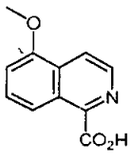
*Cap-138, step c*



To a stirred solution of *Cap 138, step b* (0.70 g, 4.00 mmol) and triethylamine (1.1 mL, 8.00 mmol) in dry acetonitrile (20 mL) at room temperature under nitrogen was added trimethylsilylcyanide (1.60 mL, 12.00 mmol). The mixture was heated at 75 °C for 20 h before it was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine prior to drying over $Na_2SO_4$ and solvent concentration. The residue was flash chromatographed on silica gel (elution with 5% ethyl acetate/hexanes) to 25% ethyl acetate/hexanes to afford *Cap-138, step c* (498.7 mg) as a white, crystalline solid along with 223 mg of

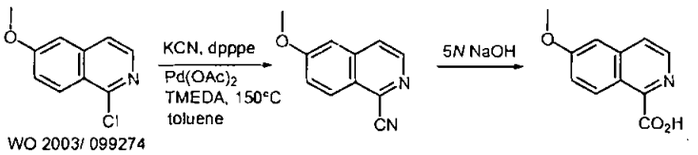
additional *Cap-138, step c* recovered from the filtrate. $^1$H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.63 (d, $J$ = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, $J$ = 5.5 Hz, 1H), 7.88 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); $R_t$ = 1.75 min, (Cond.-D1); 90% homogeneity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185.07; found: 185.10.

*Cap-138*



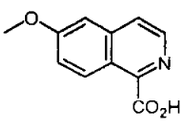
*Cap-138, step c* (0.45 g, 2.44 mmol) was treated with 5*N* sodium hydroxide solution (10 mL) and the resulting suspension was heated at 85 °C for 4 h, cooled to 25 °C, diluted with dichloromethane and acidified with 1*N* hydrochloric acid. The organic phase was separated, washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, concentrated to ¼ volume and filtered to afford *Cap-138* as a yellow solid (0.44g, 88.9%). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz) δ 13.6 (br s, 1H), 8.56 (d, $J$ = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (d, $J$ = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.30 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); $R_t$ = 0.70 min (Cond.-D1); 95% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 204.05.

Synthetic Strategy. Method B (derived from *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 6707).

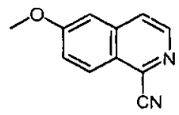



WO 2003/ 099274

*Cap-139*

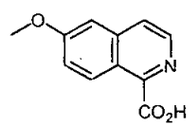


*Cap-139, step a*



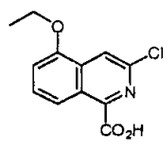
To a thick-walled, screw-top vial containing an argon-degassed suspension of 1-chloro-6-methoxyisoquinoline (1.2 g, 6.2 mmol; prepared according to the procedure in WO 2003/ 099274), potassium cyanide (0.40 g, 6.2 mmol), 1,5-bis(diphenylphosphino)pentane (0.27 g, 0.62 mmol) and palladium (II) acetate (70 mg, 0.31 mmol) in anhydrous toluene (6 mL) was added *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (0.29 mL, 2.48 mmol). The vial was sealed, heated at 150 °C for 22 h and then allowed to cool to 25 °C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel eluting with 5% ethyl acetate/hexanes to 25% ethyl acetate/hexanes to afford *Cap-139, step a* as a white solid (669.7 mg). $^1$H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.54 (d, $J$ = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (d, $J$ = 5.5 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.13 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); $R_t$ = 1.66 min (Cond.-D1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185.07; found: 185.20.

*Cap-139*

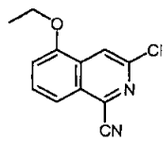


*Cap-139* was prepared from the basic hydrolysis of *Cap-139, step a* with 5*N* NaOH according to the procedure described for *Cap 138*. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.63 (v br s, 1H), 8.60 (d, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 8.45 (d, $J$ = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (d, $J$ = 5.9 Hz, 1H), 7.49 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J$ = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); $R_t$ = 0.64 min (Cond.-D1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 204.05.

*Cap-140*

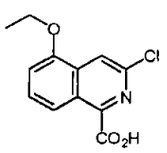


*Cap-140, step a*



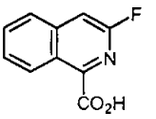
To a vigorously-stirred mixture of 1,3-dichloro-5-ethoxyisoquinoline (482 mg, 2.00 mmol; prepared according to the procedure in WO 2005/ 051410), palladium (II) acetate (9 mg, 0.04 mmol), sodium carbonate (223 mg, 2.10 mmol) and 1,5-bis(diphenylphosphino)pentane (35 mg, 0.08 mmol) in dry dimethylacetamide (2 mL) at 25 °C under nitrogen was added N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (60 mL, 0.40 mmol). After 10 min, the mixture was heated to 150 °C, and then a stock solution of acetone cyanohydrin (prepared from 457 □L of acetone cyanohydrin in 4.34 mL DMA) was added in 1 mL portions over 18 h using a syringe pump. The mixture was then partitioned between ethyl acetate and water and the organic layer was separated, washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel eluting with 10% ethyl acetate/hexanes to 40% ethyl acetate/hexanes to afford *Cap-140, step a* as a yellow solid (160 mg, 34%). $R_t$ = 2.46 min (Cond.-MS-W2); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_9ClN_2O$: 233.05; found: 233.08.

*Cap-140*

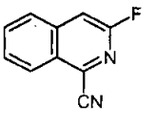


*Cap-140* was prepared by the acid hydrolysis of *Cap-140, step a* with 12*N* HCl as described in the procedure for the preparation of *Cap 141*, described below. $R_t$ = 2.24 min (Cond.-MS-W2); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClNO_3$: 252.04; found: 252.02.

*Cap-141*

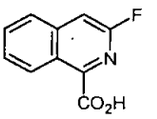


*Cap-141, step a*



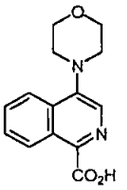
*Cap-141, step a* was prepared from 1-bromo-3-fluoroisoquinoline (prepared from 3-amino-1-bromoisoquinoline using the procedure outlined in *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 613) as described in the procedure for the preparation of *Cap-140, step a* (*vide supra*). $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (t, $J$ = 7.63 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.55 (s, 1H); $R_t$ = 1.60 min (Cond.-D1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_6FN_2$: 173.05; found: 172.99.

*Cap-141*

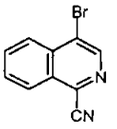


*Cap-141, step a* (83 mg, 0.48 mmol) was treated with 12*N* HCl (3 mL) and the resulting slurry was heated at 80 °C for 16 h before it was cooled to room temperature and diluted with water (3 mL). The mixture was stirred for 10 min and then filtered to afford *Cap-141* as an off-white solid (44.1 mg, 47.8%). The filtrate was diluted with dichloromethane and washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, and concentrated to afford additional *Cap-141* which was sufficiently pure to be carried forward directly (29.30 mg, 31.8%). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 500 MHz) δ 14.0 (br s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.10 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H); $R_t$ = 1.33 min (Cond.-D1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192.05; found: 191.97.

*Cap-142*

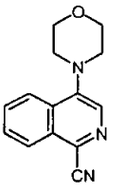


*Cap-142, step a*



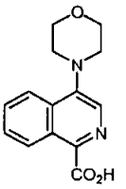
*Cap-142, step a* was prepared from 4-bromoisoquinoline N-oxide as described in the two-step procedure for the preparation of *Cap-138, steps b and c*. $R_t$ = 1.45 min (Cond.-MS-W1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_6BrN_2$: 232.97; found: 233.00.

*Cap-142, step b*



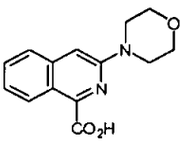
To an argon-degassed suspension of *Cap-142, step a* (116 mg, 0.50 mmol), potassium phosphate tribasic (170 mg, 0.80 mmol), palladium (II) acetate (3.4 mg, 0.015 mmol) and 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (11 mg, 0.03 mmol) in anhydrous toluene (1 mL) was added morpholine (61 μL, 0.70 mmol). The mixture was heated at 100 °C for 16 h, cooled to 25 °C and filtered through diatomaceous earth (Celite®). Purification of the residue on silica gel, eluting with 10% to 70% ethyl acetate/hexanes afforded *Cap-142, step b* (38 mg, 32%) as a yellow solid, which was carried forward directly. $R_t$ = 1.26 min (Cond.-MS-W1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{14}N_3O$: 240.11; found: 240.13.

*Cap-142*

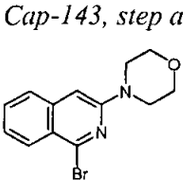


*Cap-142* was prepared from *Cap-142, step b* with 5*N* sodium hydroxide as described in the procedure for *Cap 138*. $R_t$ = 0.72 min (Cond.-MS-W1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259.11; found: 259.08.

*Cap-143*

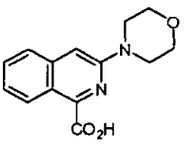


*Cap-143, step a*



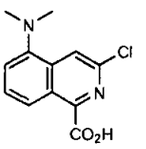
To a stirred solution of 3-amino-1-bromoisoquinoline (444 mg, 2.00 mmol) in anhydrous dimethylformamide (10 mL) was added sodium hydride (60%, unwashed, 96 mg, 2.4 mmol) in one portion. The mixture was stirred at 25 °C for 5 min before 2-bromoethyl ether (90%, 250 μL, 2.00 mmol) was added. The mixture was stirred further at 25 °C for 5 h and at 75 °C for 72 h before it was cooled to 25 °C, quenched with saturated ammonium chloride solution and diluted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water and brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated. Purification of the residue on silica gel eluting with 0% to 70% ethyl acetate/hexanes afforded *Cap-143, step a* as a yellow solid (180 mg, 31%). $R_t$ = 1.75 min (Cond.-MS-W1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{14}BrN_2O$: 293.03; found: 293.04.

*Cap-143*

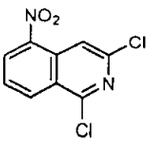


To a cold (-60 °C) solution of *Cap-143, step a* (154 mg, 0.527 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) was added a solution of *n*-butyllithium in hexanes (2.5 M, 0.25 mL, 0.633 mmol). After 10 min, dry carbon dioxide was bubbled into the reaction mixture for 10 min before it was quenched with 1*N* HCl and allowed to warm to 25 °C. The mixture was then extracted with dichloromethane (3 x 30 mL) and the combined organic extracts were concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by a reverse phase HPLC (MeOH/water/TFA) afforded *Cap-143* (16 mg, 12%). $R_t$ = 1.10 min (Cond.-MS-W1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259.11; found: 259.08.

*Cap-144*

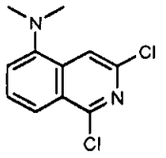


*Cap-144, step a*



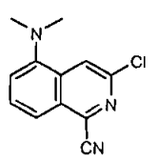
1,3-Dichloroisoquinoline (2.75 g, 13.89 mmol) was added in small portions to a cold (0 °C) solution of fuming nitric acid (10 mL) and concentrated sulfuric acid (10 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h before it was gradually warmed to 25 °C where it stirred for 16 h. The mixture was then poured into a beaker containing chopped ice and water and the resulting suspension was stirred for 1 h at 0 °C before it was filtered to afford *Cap-144, step a* (2.73 g, 81%) as a yellow solid which was used directly. $R_t$ = 2.01 min. (Cond.-D1); 95% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_9H_5Cl_2N_2O_2$: 242.97; found: 242.92.

*Cap-144, step b*



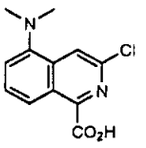
*Cap-144, step a* (0.30 g, 1.23 mmol) was taken up in methanol (60 mL) and treated with platinum oxide (30 mg), and the suspension was subjected to Parr hydrogenation at 7 psi $H_2$ for 1.5 h. Then formalin (5 mL) and additional platinum oxide (30 mg) were added, and the suspension was resubjected to Parr hydrogenation at 45 psi $H_2$ for 13 h. It was then suction-filtered through diatomaceous earth (Celite®) and concentrated down to ¼ volume. Suction-filtration of the ensuing precipitate afforded the title compound as a yellow solid which was flash chromatographed on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in hexanes to 25% ethyl acetate in hexanes to afford *Cap-144, step b* (231 mg, 78%) as a pale yellow solid. $R_t$ = 2.36 min (Cond.-D1); 95% homogenity index; $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.30 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 2.88 (s, 6H); LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241.03; found: 241.02. HRMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241.0299; found: 241.0296.

*Cap-144, step c*



*Cap-144, step c* was prepared from *Cap-144, step b* according to the procedure described for the preparation of *Cap-139, step a*. $R_t$ = 2.19 min (Cond.-D1); 95% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232.06; found: 232.03. HRMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232.0642; found: 232.0631.

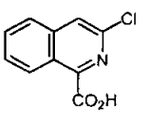
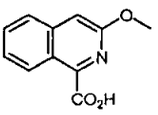
*Cap-144*

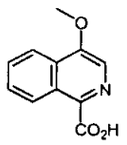
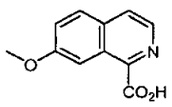
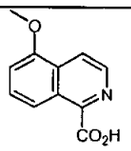


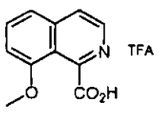
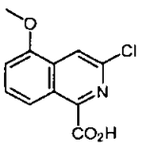
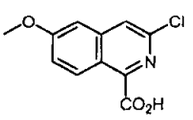
*Cap-144* was prepared according to the procedure described for *Cap-141*. $R_t$ = 2.36 min (Cond.-D1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{12}ClN_2O_2$: 238.01; found: 238.09.

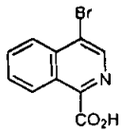
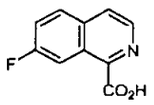
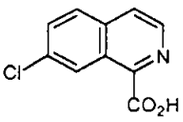
*Caps-145 to 162*

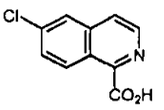
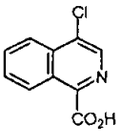
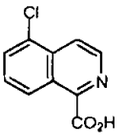
*Caps-145* to *162* were prepared from the appropriate 1-chloroisoquinolines according to the procedure described for the preparation of *Cap-138* (Method A) or *Cap-139* (Method B) unless noted otherwise as outlined below.

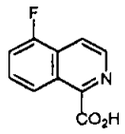
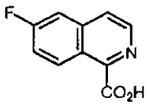
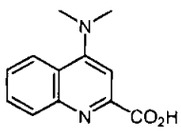
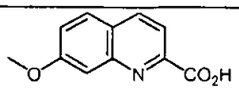
| *Cap #* | Cap | Method | Hydrolysis | $R_t$ (LC-Cond.); % homogeneity index; MS data |
|---|---|---|---|---|
| *Cap-145* |  Prepared from commercially available 1,3-dichloroisoquinoline | B | 12*N* HCl | 1.14 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208.02; found: 208.00. |
| *Cap-146* |  Prepared from commercially | A | 5*N* NaOH | 1.40 min (Cond.-D1); 95% ; LCMS: Anal. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | available 3-hydroxyisoquinoline | | | Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 204.06. |
| *Cap-147* |  Prepared from commercially available 1-chloro-4-hydroxyisoquinoline | B | 5*N* NaOH | 0.87 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 204.05. |
| *Cap-148* |  Prepared from commercially available 7-hydroxyisoquinoline | A | 5*N* NaOH | 0.70 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 204.05. |
| *Cap-149* |  Prepared from commercially available 5-hydroxyisoquinoline | A | 5*N* NaOH | 0.70 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 204.05. |
| *Cap-150* |  Prepared from 8-methoxy-1-chloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/ 099274 | A | 12*N* HCl | 0.26 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 204.04. |
| *Cap-151* |  Prepared from 5-methoxy-1,3-dichloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2005 / 051410. | B | 12*N* HCl | 1.78 min (Cond.-D1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$: 238.03; found: 238.09. |
| *Cap-152* |  Prepared from commercially available 6-methoxy-1,3-dichloroisoquinoline | B | 12*N* HCl | 1.65 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$: 238.00; |

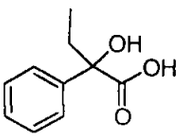
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | found: 238.09. |
| *Cap-153* |  Prepared from 4-bromoisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/062241 | A | 6*N* HCl | 1.18 min (Cond.-MS-W1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7BrNO_2$: 251.97; found: 251.95. |
| *Cap-154* |  Prepared from 7-fluoro-1-chloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/099274 | B | 5*N* NaOH | 0.28 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192.05; found: 192.03. |
| *Cap-155* |  Prepared from 1,7-dichloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/099274 | B | 5*N* NaOH | 0.59 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208.02; found: 208.00. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Cap-156* |  Prepared from 1,6-dichloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/ 099274 | B | 5*N* NaOH | 0.60 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208.02; found: 208.03. |
| *Cap-157* |  Prepared from 1,4-dichloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/ 062241 | B | 12*N* HCl | 1.49 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{17}ClNO$: 208.02; found: 208.00. |
| *Cap-158* |  Prepared from 1,5-dichloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/ 099274 | B | 5*N* NaOH | 0.69 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208.02; found: 208.01. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Cap-159* |  Prepared from 5-fluoro-1-chloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/ 099274 | B | 5*N* NaOH | 0.41 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192.05; found: 192.03. |
| *Cap-160* |  Prepared from 6-fluoro-1-chloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/ 099274 | B | 5*N* NaOH | 0.30 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192.05; found: 192.03. |
| *Cap-161* |  Prepared from 4-bromoquinoline-2-carboxylic acid and dimethylamine (DMSO, 100 °C) | -- | -- | 0.70 min (Cond. D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{13}N_2O_2$: 217.10; found: 217.06. |
| *Cap-162* |  | -- | -- | 0.65 min (Cond.-M3); |

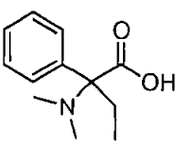
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Prepared from *m*-anisidine following the procedure described in *J. Hetero. Chem.* **1993**, 17 and *Heterocycles*, **2003**, *60*, 953. | | | 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 203.94. |

*Cap-163*



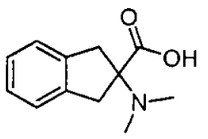

To a solution of 2-ketobutyric acid (1.0 g, 9.8 mmol) in diethylether (25 ml) was added phenylmagnesium bromide (22 ml, 1M in THF) dropwise. The reaction was stirred at ~25 °C under nitrogen for 17.5h. The reaction was acidified with 1N HCl and the product was extracted with ethyl acetate (3 x 100 ml). The combined organic layer was washed with water followed by brine and dried over $MgSO_4$. After concentration *in vacuo*, a white solid was obtained. The solid was recrystallized from hexanes/ethyl acetate to afford *Cap-163* as white needles (883.5 mg). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.5 ppm, 500 MHz): 12.71 (br s, 1 H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.52-5.39 (br s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.79 (app t, J = 7.4 Hz, 3H).

*Cap-164*



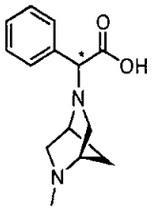
A mixture of 2-amino-2-phenylbutyric acid (1.5 g, 8.4 mmol), formaldehyde (14 mL, 37% in water), 1N HCl (10 mL) and 10% Pd/C (0.5 mg) in MeOH (40 mL) was exposed to $H_2$ at 50 psi in a Parr bottle for 42 h. The reaction was filtered over Celite and concentrated *in vacuo*, the residue was taken up in MeOH (36 mL) and the product was purified with a reverse phase HPLC (MeOH/$H_2O$/TFA) to afford the TFA salt of *Cap-164* as a white solid (1.7 g). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.5 ppm, 500 MHz) 7.54-7.47 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.31 (m, 1H), 0.95 (app t, J = 7.3 Hz, 3H).

*Cap-165*



To a mixture of 2-amino-2-indanecarboxylic acid (258.6 mg, 1.46 mmol) and formic acid (0.6 ml, 15.9 mmol) in 1,2-dichloroethane (7 ml) was added formaldehyde (0.6 ml, 37% in water). The mixture was stirred at ~25 °C for 15 min then heated at 70 °C for 8h. The volatile component was removed *in vacuo*, and the residue was dissolved in DMF (14 mL) and purified by a reverse phase HPLC (MeOH/$H_2O$/TFA) to afford the TFA salt of *Cap-165* as a viscous oil (120.2 mg). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.5 ppm, 500 MHz): 7.29-7.21 (m, 4 H), 3.61 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 2.75 (s, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$: 206.12; found: 206.07.

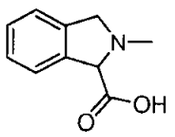
*Cap-166a and -166b*



*Cap-166a*: Diastereomer-1
*Cap-166b*: Diastereomer-2

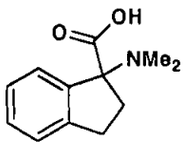
*Caps-166a* and *-166b* were prepared from (1S, 4S)-(+)-2-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane (2HBr) according to the method described for the synthesis of *Cap-7a and Cap-7b*, with the exception that the benzyl ester intermediate was separated using a semi-prep Chrialcel OJ column, 20 x 250 mm, 10 μm eluting with 85:15 heptane/ethanol mixture at 10 mL/min elution rate for 25 min. *Cap-166b*: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.34 (app br s, 1H), 3.16 (app br s, 1H), 2.83 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.77 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 9.8 Hz, 1H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{19}N_2O_2$: 247.14; found: 247.11.

*Cap-167*



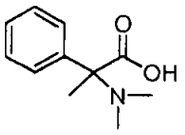

A solution of racemic Boc-1,3-dihydro-2H-isoindole carboxylic acid (1.0g, 3.8 mmol) in 20% TFA/$CH_2Cl_2$ was stirred at ~25 °C for 4h. All the volatile component was removed *in vacuo*. A mixture of the resultant crude material, formaldehyde (15 mL, 37% in water), 1N HCl (10 mL) and 10% Pd/C (10 mg) in MeOH was exposed to $H_2$ (40 PSI) in a Parr bottle for 23 h. The reaction mixture was filtered over Celite and concentrated *in vacuo* to afford *Cap-167* as a yellow foam (873.5 mg). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ = 2.5 ppm, 500 MHz) 7.59-7.38 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 4.84 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_2$: 178.09; found: 178.65.

*Cap-168*



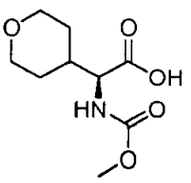
Racemic *Cap-168* was prepared from racemic Boc-aminoindane-1-carboxylic acid according to the procedure described for the preparation of *Cap-167*. The crude material was employed as such.

*Cap-169*



A mixture of 2-amino-2-phenylpropanoic acid hydrochloride (5.0 g, 2.5 mmol), formaldehyde (15 ml, 37% in water), 1N HCl (15 ml), and 10% Pd/C (1.32 g) in MeOH (60 mL) was placed in a Parr bottle and shaken under hydrogen (55 PSI) for 4 days. The reaction mixture was filtered over Celite and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in MeOH and purified by reverse phase prep-HPLC (MeOH/water/TFA) to afford the TFA salt of *Cap-169* as a viscous semi-solid (2.1 g). $^1$H NMR ($CDCl_3$, $\delta$ = 7.26 ppm, 500 MHz): 7.58-7.52 (m, 2 H), 7.39-7.33 (m, 3H), 2.86 (br s, 3H), 2.47 (br s, 3H), 1.93 (s, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194.12; found: 194.12.

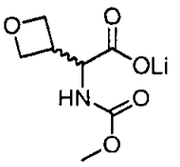
*Cap-170*



To (*S*)-2-amino-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)acetic acid (505mg; 3.18mmol; obtained from Astatech) in water (15ml) was added sodium carbonate (673mg; 6.35mmol), and the resultant mixture was cooled to 0 °C and then methyl chloroformate (0.26ml; 3.33mmol) was added dropwise over 5 minutes. The reaction was allowed to stir for 18 hours while allowing the bath to thaw to ambient temperature. The reaction mixture was then partitioned between 1N HCl and ethyl acetate. The organic layer was removed and the aqueous layer was further extracted with 2 additional portions of ethyl acetate. The combined organic layers were

washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford *Cap-170* a colorless residue. $^1$H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12.65 (1 H, br s), 7.44 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 3.77 - 3.95 (3 H, m), 3.54 (3 H, s), 3.11 - 3.26 (2 H, m), 1.82 - 1.95 (1 H, m), 1.41 - 1.55 (2 H, m), 1.21 - 1.39 (2 H, m); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_9H_{16}NO_5$: 218.1; found 218.1.

*Cap-171*




A solution of methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(oxetan-3-ylidene)acetate (200 mg, 0.721 mmol; Il Farmaco (2001), 56, 609–613) in ethyl acetate (7 ml) and $CH_2Cl_2$ (4.00 ml) was degassed by bubbling nitrogen for 10min. Dimethyl dicarbonate (0.116 ml, 1.082 mmol) and Pd/C (20 mg, 0.019 mmol) were then added, the reaction mixture was fitted with a hydrogen balloon and allowed to stir at ambient temperature overnight at which time TLC (95:5 $CH_2Cl_2$ / MeOH: visulalized with stain made from 1g $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6g ammonium molybdate, 6ml sulfuric acid, and 100ml water) indicated complete conversion. The reaction was filtered through celite and concentrated. The residue was purified via Biotage® (load with dichloromethane on 25 samplet; elute on 25S column with dichloromethane for 3CV then 0 to 5% MeOH / dichloromethane over 250ml then hold at 5% MeOH / dichloromethane for 250ml; 9ml fractions). Collected fractions containing desired material and concentrated to 120mg (81%) of methyl 2-(methoxycarbonylamino)-2-(oxetan-3-yl)acetate as a colorless oil. $^1$H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.29 - 3.40 (m, *J*=6.71 Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 4.55 (t, *J*=6.41 Hz, 1 H) 4.58 - 4.68 (m, 2 H) 4.67 - 4.78 (m, 2 H) 5.31 (br s, 1 H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_5$: 204.2; found 204.0.

To methyl 2-(methoxycarbonylamino)-2-(oxetan-3-yl)acetate (50 mg, 0.246 mmol) in THF (2 mL) and water (0.5 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (10.33 mg, 0.246 mmol). The resultant solution was allowed to stir overnite at ambient temperature. TLC (1:1 EA / Hex; Hanessian stain [1g $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6g

ammonium molybdate, 6ml sulfuric acid, and 100ml water]) indicated ~10% starting material remaining. Added an additional 3mg LiOH and allowed to stir overnight at which time TLC showed no starting material remaining. Concentrated *in vacuo* and placed on high vac overnite providing 55mg lithium 2-(methoxycarbonylamino)-2-(oxetan-3-yl)acetate as a colorless solid. $^1$H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 3.39 - 3.47 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 4.28 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 4.64 (t, *J*=6.26 Hz, 1 H) 4.68 (t, *J*=7.02 Hz, 1 H) 4.73 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H).

*EXAMPLES*

The present disclosure will now be described in connection with certain embodiments which are not intended to limit its scope. On the contrary, the present disclosure covers all alternatives, modifications, and equivalents as can be included within the scope of the claims. Thus, the following examples, which include specific embodiments, will illustrate one practice of the present disclosure, it being understood that the examples are for the purposes of illustration of certain embodiments and are presented to provide what is believed to be the most useful and readily understood description of its procedures and conceptual aspects.

Solution percentages express a weight to volume relationship, and solution ratios express a volume to volume relationship, unless stated otherwise. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded either on a Bruker 300, 400, or 500 MHz spectrometer; the chemical shifts (δ) are reported in parts per million. Flash chromatography was carried out on silica gel ($SiO_2$) according to Still's flash chromatography technique (*J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923).

Purity assessment and low resolution mass analysis were conducted on a Shimadzu LC system coupled with Waters Micromass ZQ MS system. It should be noted that retention times may vary slightly between machines. The LC conditions employed in determining the retention time (RT) were:
Retention times were determined according to the following LC/MS conditions:

*Condition I*
Column: Phenomenex-Luna 4.6 X 50 mm S10
Start % B = 0
Final % B = 100

Gradient Time = 4 min

Flow Rate = 4 mL/min

Wavelength = 220

Solvent A = 10% $CH_3OH$ – 90% $H_2O$ – 0.1% TFA

Solvent B = 90% $CH_3OH$ – 10% $H_2O$ – 0.1% TFA

*Condition II*

Column: Phenomenex-Luna 3.0 X 50 mm S10

Start % B = 0

Final % B = 100

Gradient Time = 3 min

Flow Rate = 4 mL/min

Wavelength = 220

Solvent A = 10% $CH_3OH$ – 90% $H_2O$ – 0.1% TFA

Solvent B = 90% $CH_3OH$ – 10% $H_2O$ – 0.1% TFA

*Condition III*

Column: Xbridge C18 4.6 X 50 mm S5

Start % B = 0

Final % B = 100

Gradient Time = 3 min

Flow Rate = 4 mL/min

Wavelength = 220

Solvent A = $H_2O$ : ACN 95% : 5% 10 mm Ammonium Acetate

Solvent B = $H_2O$ : ACN 5% : 95% 10 mm Ammonium Acetate

*Condition IV*

Column: Phenomenex C18 10u 4.6 X 30 mm

Start % B = 0

Final % B = 100

Gradient Time = 3 min

Flow Rate = 4 mL/Min

Wavelength = 220

Solvent A = 10% $CH_3OH$ – 90% $H_2O$ – 0.1% TFA

Solvent B = 90% $CH_3OH$ – 10% $H_2O$ – 0.1% TFA

*Condition V*

Column: Phenomenex C18 10u 4.6 X 30 mm

Start % B = 0

Final % B = 100

Gradient Time = 10min

Flow Rate = 4 mL/Min

Wavelength = 220

Solvent A = $H_2O$ : ACN 95% : 5% 10 mm Ammonium Acetate

Solvent B = $H_2O$ : ACN 5% : 95% 10 mm Ammonium Acetate

*Condition VI*

Column: Phenomenex 10u 3.0 X 50 mm

Start % B = 0

Final % B = 100

Gradient Time = 3 min

Flow Rate = 4 mL/Min

Wavelength = 220

Solvent A = 10% $CH_3OH$ – 90% $H_2O$ – 0.1% TFA

Solvent B = 90% $CH_3OH$ – 10% $H_2O$ – 0.1% TFA

*Condition VII*

Start %B = 0

Final %B = 100

Gradient time = 2 min

Stop time = 3 min

Flow rate = 4mL/min

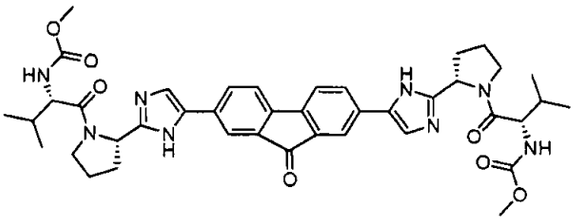
Wavelength = 220 nm

Solvent A = 10% $CH_3OH$ / 90%$H_2O$ / 0.1% TFA

Solvent B = 90% $CH_3OH$ / 10% $H_2O$ / 0.1% TFA

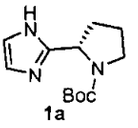
Column 2 = Phenomenex-Luna 3.0 x 50 mm S10

*Example 1*



*methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate*

*Example 1, Step a*



1a

Glyoxal (2.0 mL of 40% in water) was added dropwise over 11 minutes to a $CH_3OH$ solution of $NH_4OH$ (32 mL) and (*S*)-Boc-prolinal (8.564 g, 42.98 mmol) and stirred at ambient temperature for 19 hours. The volatile component was removed *in vacuo* and the residue was purified by a flash chromatography (silica gel, EtOAc) followed by a recrystallization (EtOAc, room temperature) to afford imidazole 1a as a white fluffy solid (4.43g). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 11.68/11.59 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.23-1.73 (m, 4H), 1.39/1.15 (s, 9H).

LC (Cond. VII): RT = 0.87 min; >95% homogeneity index

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{20}N_3O_2$ 238.16; found 238.22

Imidazole 1a had an ee of 98.9% when analyzed under chiral HPLC condition noted below.

Column: Chiralpak AD, 10 um, 4.6 x 50 mm

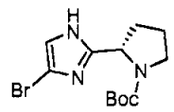
Solvent: 1.7% ethanol/heptane (isocratic)

Flow rate: 1 ml/min

Wavelength: either 220 or 256 nm

Relative retention time: 3.25min (*R*), 5.78 minutes (*S*)

*Example 1, Step b*



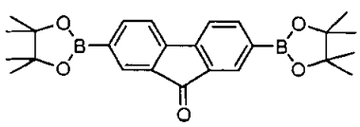

1b

*N*-bromosuccinimide (838.4 mg, 4.71 mmol) was added in batches, over 15 minutes, to a cooled (ice/water) $CH_2Cl_2$ (20 mL) solution of imidazole 1a (1.0689 g, 4.504 mmol), and stirred at similar temperature for 75 min. The volatile component was removed *in vacuo*, and the crude material was purified by a reverse phase HPLC system ($H_2O/CH_3OH$/TFA) to separate bromide 1b from its dibromo-analog and the non-consumed starting material. The HPLC elute was neutralized with excess $NH_3/CH_3OH$ (2.0 M) and the volatile component was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between $CH_2Cl_2$ and water, and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$. The combined organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 1b as a white solid (374 mg). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 12.12 (br s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.31 (m, 1H; overlapped with water signal), 2.25-1.73 (m, 4H), 1.39/1.17 (s, 3.8H + 5.2H).

LC (Cond. VII): RT = 1.10 min; >95% homogeneity index

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{19}BrN_3O_2$ 316.07; found 316.10

*Example 1, Step c*

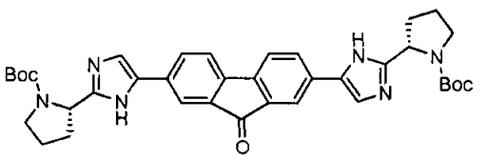



1c

$Pd(Ph_3P)_4$ (750 mg, 0.649 mmol) was added to a pressure tube containing the mixture of 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-one (5.124 g, 15.16 mmol), bis(pinacolato)diboron (15.03 g, 59.19 mmol), and KOAc (3.526 g, 35.92 mmol) in dioxane (60 mL). The reaction vessel was flushed with nitrogen, capped, and heated at 90 °C for ~16 hr. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature, the volatile component was removed *in vacuo* and the crude material was partitioned between $CH_2Cl_2$ (150 mL) and 50 % saturated $NaHCO_3$ solution (60 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resultant semi-solid oil was triturated from hexanes (100 mL), and the yellow

solid was filtered and washed with hexanes (100 mL) to afford impure bis-boronate 1c (5.011 g). The product was submitted to the coupling step without further purification. $^1$H NMR ($CDCl_3$, $\delta$ = 7.24, 400 MHz): 8.11 (s, 2H), 7.93 (dd, $J$ = 7.3, 1.0, 2H), 7.54 (d, $J$ = 7.6, 2H), 1.33 (S, 24H).

*Example 1, Step d*



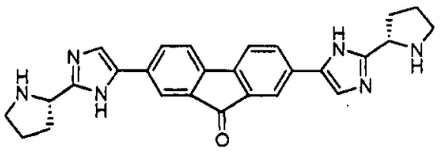

1d

$Pd(Ph_3P)_4$ (93.3 mg, 0.081 mmol) was added to a pressure tube containing bis-boronate 1c (508.7 mg, 1.177 mmol), bromoimidazole 1b (714 mg, 2.26 mmol), $NaHCO_3$ (635.6 mg, 7.566 mmol) in DME (18 mL) and water (6 mL). The pressure tube was purged with nitrogen, capped and heated at 80 °C for ~30 h, and then allowed to cool to ambient condition. The volatile component was removed *in vacuo*, and the residue was partitioned between $CH_2Cl_2$ and water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*, and purified with a Biotage® (silica gel; EtOAc) followed by reverse phase HPLC ($CH_3OH/H_2O$/TFA). The HPLC elute was neutralized with excess $NH_3/CH_3OH$ (2.0 N) and the volatile component was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between $CH_2Cl_2$ and ~3% saturated $NaHCO_3$ solution. The organic layer was dried (MgSO4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford carbamate 1d as a deep-red semi-solid (145 mg). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 12.26-11.94 (three br s, 2H), 7.97-7.41 (m, 8H), 4.85-4.77 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.30-1.79 (m, 8H), 1.40 (s, 7.5 H), 1.16 (s, 10.5H).

LC (Cond. VII): RT = 1.37 min; >95% homogeneity index

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{37}H_{43}N_6O_5$ 651.33; found 651.26

*Example 1, Step e*



1e

Carbamate 1d (184 mg, 0.283 mmol) was treated with 25% TFA/$CH_2Cl_2$ (4.0 mL) and the reaction mixture was stirred at ambient condition for 6 hours. The volatile component was removed *in vacuo* and the residue was free-based with MCX (2 g; $CH_3OH$ wash; 2.0 M $NH_3/CH_3OH$ elution) to afford pyrrolidine 1e as a red foam (129.8 mg; ~3 mg above the theoretical yield). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 11.91 (br s, 2H), 7.96-7.94 (m, 4H), 7.69 (d, $J$ = 8.1, $J$ = 8.1, 2H), 7.61 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H).

LC (Cond. VII): RT = 1.01 min; >95% homogeneity index

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{27}H_{27}N_6O$ 451.22; found 451.27.

*Example 1*

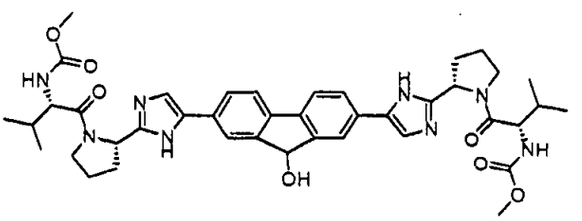
HATU (216.3 mg, 0.569 mmol) was added in one batch to a DMF (4.0 mL) solution of pyrrolidine 1e (126 mg, 0.280 mmol), (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid (109.6 mg, 0.626 mmol) and *i*-$Pr_2EtN$ (0.12 mL, 0.689 mmol), and the resulting mixture was stirred at ambient condition for ~6 hours. The volatile component was removed *in vacuo*, and the residue was purified first by MCX (methanol wash; 2.0 M $NH_3$/methanol elution) and then by a reverse phase HPLC system ($H_2O$/methanol/TFA) to provide the TFA salt of Example 1 as a reddish orange foam (208.9 mg). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 8.18-7.99 (m, 8H), 7.33 (d, $J$ = 8.5, 2H), 5.53 (m, 0.16H), 5.13 (m, 1.84H), 4.12 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 4H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.25-1.94 (m, 8H), 0.91-0.79 (m, 12H).

LC (Cond. VII): RT = 1.26 min; >95% homogeneity index

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{41}H_{49}N_8O_7$ 765.37; found 765.39.

HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ 765.3724; found 765.3723

*Example 2*



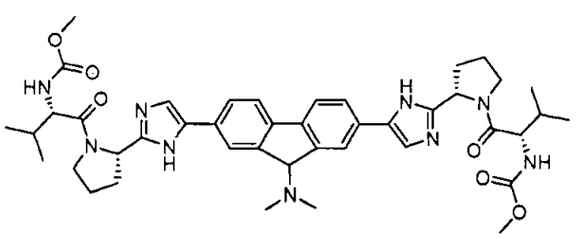
*methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-hydroxy-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate*

$NaBH_4$ (41 mg, 1.08 mmol) was added to a cooled (ice/water) $CH_3OH$ (3 mL) solution the TFA salt of Example 1 (165 mg, 0.166 mmol) and stirred for 25 min. The reaction mixture was directly passed through MCX column (6g; washed with 50% $H_2O/CH_3OH$, followed by $CH_3OH$; eluted with 2.0 N $NH_3/CH_3OH$), and then purified with a reverse phase HPLC (CAN/$H_2O$/$NH_4OAc$) to afford Example 2, containing about ~2 equiv of acetic acid, as a beige foam (91 mg). $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 7.97/7.92 (two br s, 2H), 7.76-7.65 (m, 4H), 7.52/7.45 (two br s, 2H), 7.29 (d, $J$ = 8.3, ~2H), 5.48/5.46 (two s, 1H), 5.26 (m, 0.26H), 5.09 (m, 1.74 H), 4.07 (m, 2H), 3.81/3.54-3.45 (m, 10H), 2.23-1.89 (10H), 0.9 (d, $J$ = 6.8, 6H), 0.85 (d, $J$ = 6.5, 6H).

LC (Cond. VII): RT = 1.21 min; >95% homogeneity index

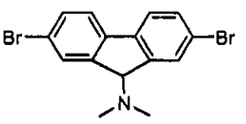
LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{41}H_{51}N_8O_7$ 767.39; found 767.26

*Example 3*



*methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimethylamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate*

*Example 3, Step a*




3a

A heterogeneous mixture of 2,7-dibromo-9*H*-fluorene (4.98 g, 15.37 mmol) and *N*-bromosuccinimide (2.77 g, 15.56 mmol) was refluxed for ~5.5 hours. Additional *N*-bromosuccinimide (0.41 g, 2.30 mmol) was added and refluxing was continued for an additional 1h. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature, and the volatile component was removed *in vacuo*.

A portion of the above crude material (~ 5.1g) was added over 10 minutes to a cooled (ice/water) THF solution of dimethylamine (30 mL of 2.0 M), and the cooling bath was removed and the heterogeneous mixture was stirred for 2 hours. The volatile component was removed *in vacuo*, and the residue was partitioned between $CH_2Cl_2$ and water, and the organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting material was submitted to a Biotage purification (0-5% $CH_3OH/CH_2Cl_2$) to afford amine 3a as a dark yellow viscous oil that slowly yielded a dense solid (1.327). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 7.83 (d, $J$ = 8.4, 2H), 7.73 (app br s, 2H), 7.61 (dd, $J$ = 8.1, 1.3, 2H), 4.98 (s, 1H), 2.22 (s, 6H).

LC (Cond. VII): RT = 1.32 min

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{15}H_{14}Br_2N$: 367.95; found 367.81 (for the dominant isotope)

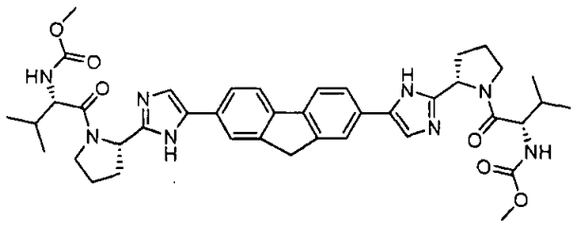
*Example 3*

Example 3 (TFA salt) was prepared starting from amine 3a according to the procedure described for the synthesis of Example 1 from 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-one. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 8.27-7.99 (m, 8H), 7.33 (d, $J$ = 8.3, 1.88H), 6.91 (br s, 0.12H), 5.92 (br s, ~1H), 0.12 (br s, 0.12H), 5.17 (m, 1.88 H), 4.12 (m, 1.88H), 3.91-3.79 (m, 4H), 3.55 (s, ~6H), 2.75 (app br s, 6H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.24-1.95 (m, 8H), 0.91-0.78 (m, 12H). [Note: some of the chemical shifts of the minor rotamer were not identified, and that is partly why approximate values are given for some of the integrations].

LC (Cond. VII): RT = 1.09 minutes, >95% homogeneity index

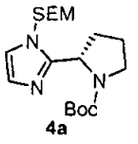
LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{43}H_{56}N_9O_6$: 794.43; found 794.29.

*Example 4*



*methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate*

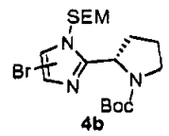
*Example 4, Step a*




4a

NaH (243 mg of 60%, 6.08 mmol) was added in one batch to a DMF (15 mL) semi-solution of imidazole 1a (1.228 g, 5.17 mmol), and stirred for 75 min. SEM-Cl (1.0 mL, 5.65 mmol) was added dropwise over 7 minutes, and the reaction mixture was stirred for an additional 3.5 hours. The volatile component, including the solvent, was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between $CH_2Cl_2$ and water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting material was purified with a Biotage® (100 g silica gel; 60-100% EtOAc/hexanes) to afford imidazole 1a as a colorless viscous oil (1.649 g). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 7.16/7.13 (overlapping singlets, 1H), 6.80/6.78 (overlapping singlets, 1H), 5.61 (d, $J$ = 10.8, 0.41H), 5.38 (d, $J$ = 11.1, 0.59 H), 5.26 (d, $J$ = 11.4, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 3.51-3.33 (m, 4H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.35 (s, 3.79H), 1.12 (s, 5.21 H), 0.91-0.76 (m, 2H), -0.04 (s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{18}H_{34}N_3O_3Si$: 368.24; found 368.23.

*Example 4, Step b*



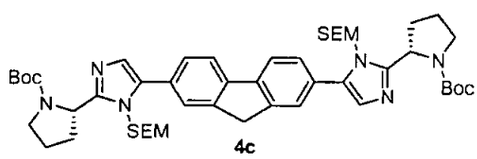

4b

A $CH_3CN$ (6 mL) solution of NBS (573 mg, 3.22 mmol) was added dropwise over 8 minutes to a cooled (ice/water) $CH_3CN$ (10 mL) solution of amine 4a, and stirred for 95 min. The cooling bath was removed and stirring was continued for an additional 35 min. The volatile component was removed *in vacuo*, and the resulting crude material was directly submitted to a Biotage® purification (100 g silica gel; 40-50% EtOAc/hexanes) to afford bromide 4b as light-yellow viscous oil (0.895 g). According to $^1H$ NMR the product appears to be a mixture of regioisomers (in a ratio of 7.1:1.0), and was submitted to the next step as such.

LC (Cond. VII): RT = 1.77 min

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{18}H_{33}BrN_3O_3Si$: 446.15; found 446.07

*Example 4, Step c*




4c

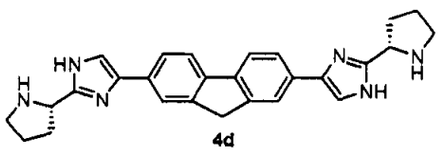
Carbamate 4c was prepared starting from 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-one and bromide 4b, via a Suzuki coupling, according to the procedure described for the synthesis of carbamate 1d. The above SEM regiochemical assignment for the main product is based on NOE studies, albeit it is inconsequential for the current purpose.

$^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 500 MHz): 8.04-8.02 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.06 (br s, 2H), 5.62-5.60 (m, 0.82H), 5.43-5.41 (m, 1.18H), 5.27 (m, 2H), 5.09 (m, 0.86H), 1.14 (m, 1.14H), 4.02 (s, 2H), 3.63-3.38 (m, 8H), 2.33-2.09 (m, 4H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.39 (s, 7.56H), 1.18 (s, 10.44H), 0.92-0.81 (m, 4H), -0.04 (s, 18H).

LC (Cond. VII): RT = 1.92 min

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{49}H_{73}N_6O_6Si_2$: 897.51; found 897.37

*Example 4, Step d*



4d

Dioxane solution of HCl (3 mL of 4.0 N, 12 mmol) was added to compound 4c (133 mg, 0.148 mmol) and the resultant heterogeneous reaction mixture was stirred for ~14 h, and then $CH_3OH$ (1.0 mL) was added and stirring continued for an additional ~4.5 hours. The volatile component was removed *in vacuo*, and dried under high vacuum, and submitted to the next step without purification.

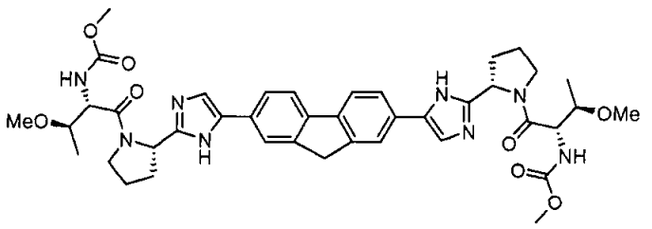
*Example 4*

Pyrrolidine 4d was elaborated to the TFA salt of Example 4 according to the protocol described for the synthesis of Example 1, with a notable exception that 6 mol equiv of *i*-$Pr_2EtN$ was employed. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 8.11-7.82 (m, 8H), 7.34 (d, $J$ = 8.3, 1.89H), 6.92 (app br s, 0.11H), 5.55 (m, 0.14H), 5.16-5.13 (m, 1.86H), 4.14-3.74 (m, 8H), 3.55/3.35 (two s, 6H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.20-1.74 (m, 8H), 0.91-0.78 (m, 12H).

LC (Cond. VII): RT = 1.28 min

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{41}H_{51}N_8O_6$: 751.39; found 751.24

*Example 5*



*methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate*

The TFA salt of Example 5 was prepared from pyrrolidine 4d and appropriate acid according to the procedure described for Example 4. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 8.11-7.82 (m, 8H), 7.23 (d, $J$ = 8.3, 1.87H), 6.75 (app br s, 0.13H),

5.65 (m, 0.17H), 5.17-5.13 (m, 1.83H), 4.33-4.22 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.93-3.72 (m, 4H), 3.61-3.19 (m, 14H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.21-1.72 (m, 6H), 1.10 (d, $J$ = 6.3, 0.58H), 5.42 (d, $J$ = 6.0, 5.42H).

LC (Cond. VII): RT = 1.17 min

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{41}H_{51}N_8O_8$: 783.38; found 783.23

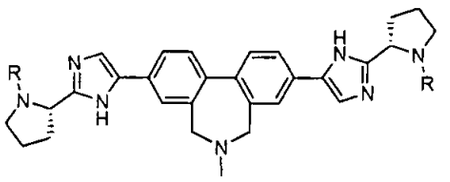
*Example 6-7*

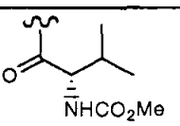
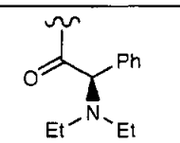
$MeNH_2$ (4.9 mL, 9.87 mmol) and $Na_2CO_3$ (0.349 g, 3.29 mmol) were added to a THF (6.5 mL) solution of 4,4'-dibromo-2,2'-bis(bromomethyl)biphenyl (0.328 g, 0.658 mmol), and the reaction mixture was refluxed for 3 hours. The volatile component was removed *in vacuo*, and the residue was passed through MCX ($CH_3OH$ wash; 2.0 M $NH_3/CH_3OH$ elution) to afford 3,9-dibromo-6-methyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepine as a white solid (0.24 g). $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 500 MHz): 2.31 (s, 3 H), 3.24 (s, 4 H), 7.47 (d, $J$ = 7.9, 2 H), 7.55-7.82 (m, 4 H).

LC (Cond.III): RT = 2.42 min

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{15}H_{14}Br_2N$: 367.95; found 368.17 (for dominant isotope)

Example 6-7 were prepared starting from 3,9-dibromo-6-methyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepine by employing the procedures described for the synthesis of Example 4 from 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-one.



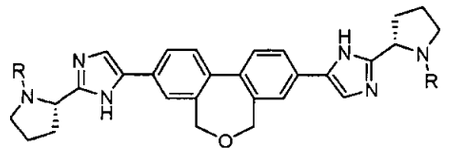
| Example | Compound Name | R | RT (LC-Cond.); % homogeneity index; MS data |
|---|---|---|---|
| 6 | *methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-6-methyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate* |  | 1.98 minutes (Cond. IV); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{43}H_{56}N_9O_6$: 794.43; found 795.27 |
| 7 | *(1S,1'S)-2,2'-((6-methyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepine-3,9-diyl)bis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl))bis(N,N-diethyl-2-oxo-1-phenylethanamine)* |  | 1.82 minutes (Cond. III); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{53}H_{64}N_9O_2$: 858.52; found 859.07. |

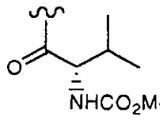
*Example 8-12*

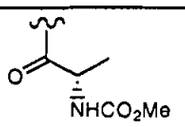
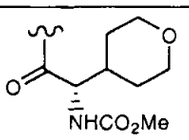
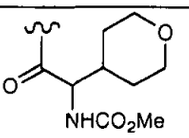
HBr (11 mL, 97 mmol) was added to a THF (10 mL) solution of (4,4'-dibromobiphenyl-2,2'-diyl)dimethanol (for preparation, see: *Tetrahedron Letters* 2004, *45*, 2801; 1.3 g, 3.49 mmol), and the mixture was refluxed for six hours and then allowed to cool to ambient temperature. Most of the organic component was removed with a rotervap, and the residue was extracted with $CH_2Cl_2$ (10 mL, 3x). The combined organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a brown oil, which when dissolved in 5 mL acetone and allowed to stand at

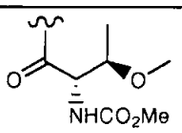
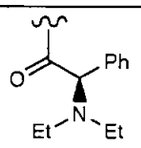
ambient condition for 1 h afforded a precipitate. Filtration and drying *in vacuo* afforded 3,9-dibromo-5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepine as a white solid (0.628 g, 51 % yield). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 500 MHz): 4.23-4.29 (m, 4H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.74 (dd, $J$ = 7.9, 2.1, 2H) 7.79 (d, $J$ = 2.1, 2H).

Example 8-12 were prepared starting from 3,9-dibromo-5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepine by employing the procedures described for the synthesis of Example 4 from 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-one and appropriate substrates.

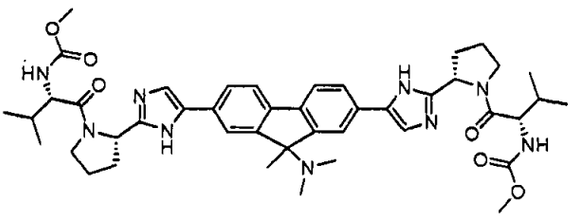


| Example | R | Compound Name | RT (LC-Cond.); % homogeneity index; MS data |
|---|---|---|---|
| 8 |  | *methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate* | 2.31 minutes (Cond. IV); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_8O_7$: 781.40; found 781.59 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9 |  | *methyl ((1S)-2-((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate* | 2.05 minutes (Cond. IV); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{38}H_{45}N_8O_7$: 725.34; found 725.32 |
| 10 |  | *dimethyl (5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepine-3,9-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,1-ethanediyl)))biscarbamate* | 2.06 minutes (Cond. IV); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{46}H_{57}N_8O_9$: 865.42; found 865.89. |
| 10A |  | *dimethyl (5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepine-3,9-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl(2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,1-ethanediyl)))biscarbamate* | 2.09 minutes (Cond. IV); >95%<br><br>LC/MS: Anal. |

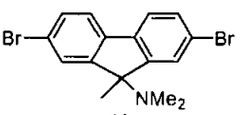
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{46}H_{57}N_8O_9$: 865.42; found 865.22. |
| 11 |  | *methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate* | 2.15 minutes (Cond. IV); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_8O_9$: 813.39; found 814.31 |
| 12 |  | *(1S,1'S)-2,2'-(5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepine-3,9-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl))bis(N,N-diethyl-2-oxo-1-phenylethanamine)* | 1.26 minutes (Cond. II); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{52}H_{61}N_8O_3$: 845.49; found 845.22. |

*Example 13*



*methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimethylamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate*

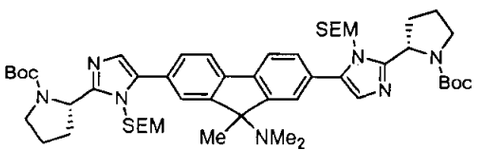
*Example 13, Step a*



**13a**

$NaN(TMS)_2$ (3.40 ml of 1.0 M/THF, 3.4 mmol) was added dropwise over 2 minutes to a THF solution of amine 3a (1.14 g, 3.10 mmol), and stirred for 20 min. Then MeI (0.27 mL, 4.33 mmol) was added dropwise over 3 minutes, and stirring was continued for ~65 min. The reaction was treated with excess $CH_3OH$ and all the volatile component was removed *in vacuo*. The resultant crude material was purified with a flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) to afford amine 13a as off-white solid (793 mg). $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 7.80 (d, $J$ = 8.0, 2H), 7.67 (d, $J$ = 1.7, 2H), 7.58 (dd, $J$ = 8.1, 1.8, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.58 (s, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{16}H_{16}Br_2N$: 381.96; found 381.90 (for the dominant isotope).

*Example 13, Step b*



**13b**

$Pd(OAc)_2$ (5.3 mg, 0.024 mmol) was added to the mixture of dibromide 13a (101.8 mg, 0.267 mmol), imidazole 13a (145.6 mg, 0.396 mmol), $Ph_3P$ (12.5 mg,

0.048 mmol) and $K_2CO_3$ (116 mg, 0.839 mmol) in dioxane (2.5 mL), and nitrogen was bubbled through it for 1 minute and then heated at 140 °C (microwave) for 3 hours. The mixture was treated with $CH_3OH$ (2 mL), filtered through a cotton plug and the volatile component was removed *in vacuo*. The crude material was purified by a reverse phase HPLC system ($H_2O/CH_3OH$/TFA), and the HPLC elute was neutralized with excess $NH_3/CH_3OH$ and the volatile component was removed *in vacuo*. The resultant material was partitioned between $CH_2Cl_2$ and water, and the aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$. The combined organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 13b as a white foam (56.1 mg). The regiochemical make up of 13b was not determined as it is inconsequential for the current purpose. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M\text{-SEM}+H]^+$ $C_{46}H_{66}N_7O_5Si$: 824.49; found 824.34.

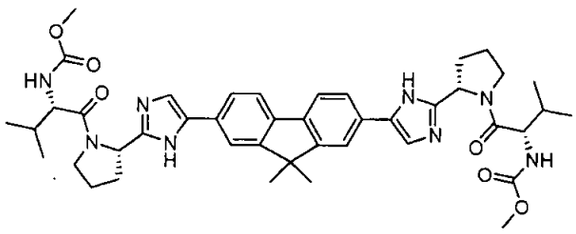
*Example 13*

The TFA salt of Example 13 was prepared starting from compound 13b by employing the procedures described for the synthesis of Example 4 from intermediate 4c, with the exception that the corresponding pyrrolidine precursor employed for the last step was free-based with MCX, and that only 2 mol equiv of *i*-$Pr_2EtN$ was employed for the HATU-coupling step. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 8.24-7.96 (m, 8H), 7.32 (m, 1.89H), 6.89 (app br s, 0.11H), 5.52 (app br s, 0.12H), 5.17-5.14 (m, 1.88H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.54/3.36 (two s, 6H), 2.63 (app br s, 6H), 2.43-1.93 (m, 13H), 0.91-0.78 (m, 12H).

LC (Cond. VII): RT = 1.14 min

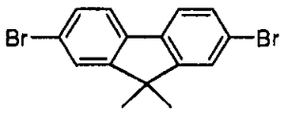
LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{44}H_{58}N_9O_6$: 808.45; found 808.32

*Example 14*



*methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9,9-dimethyl-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate*

*Example 14, Step a*

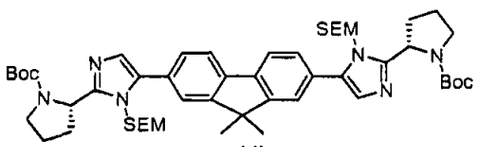



**14a**

Powdered KOH (0.970 g, 17.3 mmol) was added in batches over 1 minute to a heterogeneous mixture of 2,7-dibromo-9*H*-fluorene (1.30 g, 4.01 mmol) and MeI (0.560 mL, 9.00 mmol) in DMSO (10 mL), and stirred at ambient condition for ~17.5 hours. The mixture was diluted with water (100 mL) and extracted with hexanes (100 mL). The organic layer was washed with water (20 mL), dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified with a flash chromatography (sample was loaded as a silica gel mesh; hexanes) to afford 14a (728 mg) contaminated with the corresponding mono-methyl intermediate in a 12:1 ratio ($^1$H NMR).

$NaN(TMS)_2$ (0.5 mL of 1.0 M/THF, 0.50 mmol) was added to a THF (4.0 mL) solution of the above mixture (702 mg) and stirred for 10 min. Then MeI (0.15 mL, 2.41 mmol) was added dropwise over a few minutes and stirred for 75 min. It was then quenched with $CH_3OH$ (10 mL) and the volatile component was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between $CH_2Cl_2$ and water, and the organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 14a as a light yellow solid, free of the mono-methylated impurity. The crude material was submitted to the next step without purification. $^1$H NMR ($CDCl_3$, $\delta$ = 7.24, 400 MHz): 7.53 (d, $J$ = 7.8, 2H), 7.53 (d, $J$ = 2, 2H) 7.45 (dd, $J$ = 8.1, 1.8, 2H), 1.45 (s, 6H).

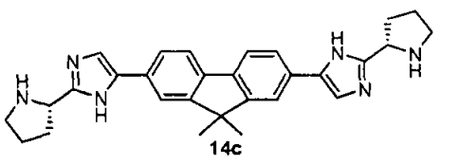
*Example 14, Step b*




14b

Compound 14b was prepared from dibromide 14a according to the procedure described for the synthesis of 13b from dibromide 6a. LC/MS: Anal. Calcd. for [M-SEM+H]$^+$ $C_{45}H_{63}N_6O_5Si$: 795.46; found 795.33.

*Example 14, Step c*




14c

HCl/dioxane (5 mL of 4N, 20 mmol) was added to compound 14b (124.5 mg, 0.135 mmol) and stirred to effect total dissolution. The solution was cooled with ice/water bath and treated with 1 mL of 33% concentrated HCl solution dropwise over 2 min. Then the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for ~22.5 hours. The volatile component was removed *in vacuo*, and the residue was first free-based with MCX (2 g; $CH_3OH$ wash; 2.0 N $NH_3/CH_3OH$ elution) and then purified with a reverse phase HPLC ($CH_3OH/H_2O$/TFA). The HPLC elute was concentrated and the resultant product was free-based with MCX as noted above to afford pyrrolidine 14c as a reddish-orange foam, contaminated with unidentified impurity (38.7 mg). $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 1.83 (s, 2H), 7.74-7.69 (m, 4H), 7.49 (app br s, 2H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.95-1.70 (6H), 1.48 (s, 6H).

LC (Cond. VII): RT = 1.03 min

LC/MS: Anal. Calcd. for [M+H]$^+$ $C_{29}H_{33}N_6$: 465.28, found 465.21.

*Example 14*

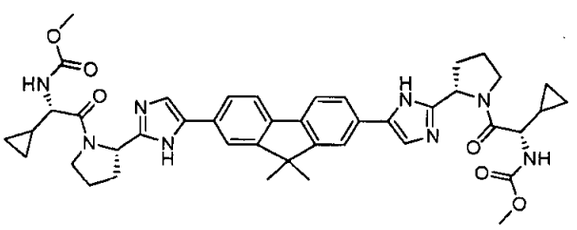
Example 14 was prepared as a TFA salt starting from 14c according to the procedure described for the synthesis of Example 1 from intermediate 1e. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 8.13 (s, 2H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H),

7.39-7.33 (m, 1.89H), 6.93 (m, 0.11H), 5.61 (m, 0.14H), 5.17-5.14 (m, 1.86H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.54/3.33 (two s, 6H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.22-1.99 (m, 8H), 1.53 (s, 6H), 0.92-0.78 (m, 12H).

LC (Cond. VII): RT = 1.37 min

LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{43}H_{55}N_8O_6$: 779.42; found 779.23

*Example 15*



*dimethyl ((9,9-dimethyl-9H-fluorene-2,7-diyl)bis(1H-imidazole-5,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl((1S)-1-cyclopropyl-2-oxo-2,1-ethanediyl)))biscarbamate*

Example 15 (TFA salt) was prepared according to the protocol described for Example 14 by employing the appropriate acid for the final step. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 400 MHz): 8.11-8.01 (m, 6H), 7.83-7.79 (2H), (d, $J$ = 7.8, 1.84H), 7.47 (m, 0.16H), 5.46 (m, 0.19H), 5.18-5.15 (m, 1.81H), 3.89-3.72 (m, 6H), 3.55/3.33 (two s, 6H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.23-1.95 (m, 6H), 1.54 (s, 6H), 1.21-1.04 (m, 2H), 0.51-0.23 (m, 8H).

LC (Cond. VII): RT = 1.25 min

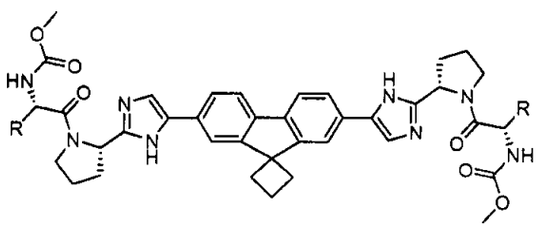
LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_6$: 775.39; found 775.36

*Example 16-17*

Powdered KOH (983 mg, 17.5 mmol) was added in batches over 1 minute to a heterogeneous mixture of 2,7-dibromo-9*H*-fluorene (1.31 g, 4.04 mmol) and 1,3-dibromopropane (837 mg, 4.15 mmol) in DMSO (20 mL), and stirred at ambient condition for ~5 days. The mixture was diluted with water (200 mL) and extracted with 10% $CH_2Cl_2$/hexanes (100 mL, 2x). The combined organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified with a column chromatography (sample was loaded as a silica gel mesh; hexanes, with gravity elution) to afford 2',7'-dibromospiro[cyclobutane-1,9'-fluorene] as a white fluffy solid (600 mg). $^1$H NMR ($CDCl_3$, $\delta$ = 7.24, 400 MHz): 7.86 (d, J

1.8, 2H), 7.48 (d, $J$ = 8.0, 2H), 7.44 (dd, $J$ = 8.1, 1.8, 2H), 2.61 (app t, $J$ = 8.1, 4H), 2.42-2.34 (m, 2H).

Example 16-17 (TFA salt) were prepared starting from 2',7'-dibromospiro[cyclobutane-1,9'-fluorene] by employing the procedure described for the synthesis of Example 14 from dibromide 14a.

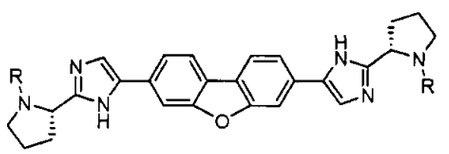


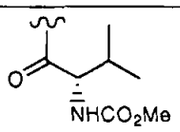
| Example | R | Compound Name | RT (LC-Cond.); % homogeneity index; MS data |
|---|---|---|---|
| 16 |  | *methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)spiro[cyclobutane-1,9'-fluoren]-2'-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate* | 1.38 minutes (Cond. VII); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{44}H_{55}N_8O_6$: 791.42; found 791.32 |
| 17 |  | *methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)spiro[cyclobutane-1,9'-* | 1.22 minutes (Cond. VII); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735.36; found 735.28. |

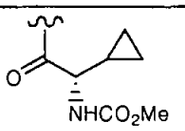
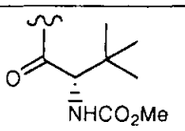
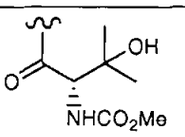
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | *fluoren]-2'-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate* | |

*Examples 18-21*

Example 18-21 were prepared starting from 3,7-dibromodibenzo[b,d]furan (which in turn was prepared according to *Eur. J. Med. Chem.* 1999, *34*, 205) by employing the procedures described for the synthesis of Example 14 from dibromide 14a.

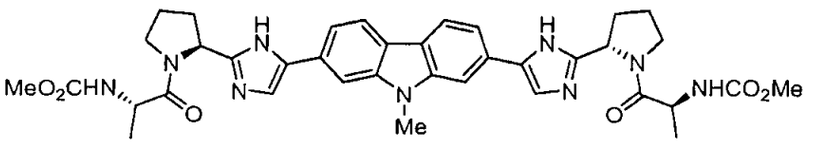


| Example | R | Compound Name | RT (LC-Cond.); % homogeneity index; MS data |
|---|---|---|---|
| 18 |  | *methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)dibenzo[b,d]furan-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate* | $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50, 500 MHz): 14.60 (s, 2H), 8.32 (d, $J$ = 7.9, 2H), 8.14-8.24 (m, 4H), 7.87 (d, $J$ = 8.2, 2H), 7.34 (d, $J$ = 8.5, 2H), 5.17 (app t, $J$ = 7.2, 2H), 4.13 (t, $J$ = 7.9, 2H), 3.79-3.92 (m, 4H), 3.55 (s, 6H), 2.41(m, 2H), 1.94-2.26 (m, 8H), 0.71 - 0.95 (m, 12 H) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2.27 minutes (Cond. VI); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}N_8O_7$: 753.37; found 753.88 |
| 19 |  | *dimethyl (dibenzo[b,d]furan-3,7-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl((1S)-1-cyclopropyl-2-oxo-2,1-ethanediyl)))biscarbamate* | 2.18 minutes (Cond. VI); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{40}H_{45}N_8O_7$: 749.34; found 749.78 |
| 20 |  | *methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3,3-dimethylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)dibenzo[b,d]furan-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)carbamate* | 2.51 minutes (Cond. VI); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_8O_7$: 781.40; found 781.85 |
| 21 |  | *methyl ((1S)-2-hydroxy-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-3-hydroxy-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)dibenzo[b,d]furan-3-* | 2.16 minutes (Cond. VI); >95%<br><br>LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}N_8O_9$: 785.36; found 785.89 |

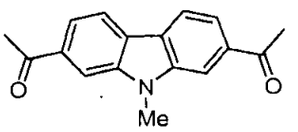
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | *yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate* | |

*Example 22*




*methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate*

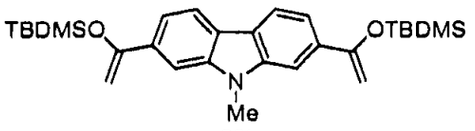
*Example 22, Step a*




**22a**

To a stirred solution of 2,7-dibromo-9-methyl-9*H*-carbazole (1.52 g, 4.47 mmol) in anhydrous THF (150 mL) at -78°C was added *n*-BuLi (1.06 M in hexane, 12.6 mL, 13.4 mmol) over 10 min. The resulting suspension was stirred at -78 °C for 6 h, after which *N*-methyl-*N*-methoxyacetamide (1.43 mL, 13.4 mmol) was added. Stirring was continued as the reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 18 hours. The mixture was then quenched with 2 N $NaH_2PO_4$, extracted with ethyl acetate and the organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to dryness. The residue was purified by column chromatography (Biotage® Horizon system/ 2-55% ethyl acetate-hexanes) to afford 22a (0.560 g, 47%) as a yellow solid. $^1$HNMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.35 (d, $J$ = 8.09 Hz, 2H), 8.27 (s, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.72 (s, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{17}H_{15}NO_2$: 265; found: 266 $(M+H)^+$.

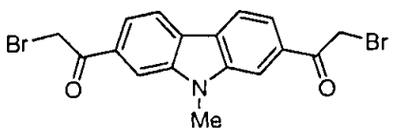
*Example 22, Step b*




**22b**

To an ice-cold suspension of 22a (0.661 g, 2.49 mmol) in toluene (20 mL) was added triethylamine (1.39 mL, 9.96 mmol) and then *tert*-butyldimethylsilyl triflate (1.72 mL, 7.47 mmol). Stirring was continued at 0 °C for 10 minutes and then the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 3 h the reaction mixture was partitioned with EtOAc-$H_2O$ and the organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to dryness to give 22b as a light brown solid in essentially quantitative yield. This material was used as such in the next step without further manipulation.

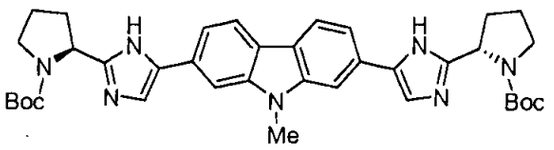
*Example 22, Step c*




**22c**

To a stirred solution of 22b in anhydrous THF (25 mL) at 0 °C was added *N*-bromosuccinimide (0.709 g, 3.98 mmol) in one portion. Stirring was continued at 0 °C for an additional 30 minutes and the resulting suspension was filtered. The filter-cake was air-dried to give 22c (1.05 g, 100%) as a yellow solid. $^1$HNMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.41 (d, $J$ = 8.59 Hz, 2H), 8.37 (s, 2H), 7.89 (m, 2H), 5.10 (s, 4H), 4.07 (s, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{17}H_{13}Br_2NO_2$: 421; found: 422 $(M+H)^+$.

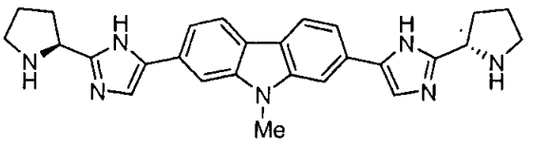
*Example 22, Step d*




**22d**

A mixture of 22c (1.05 g, 2.49 mmol), Boc-*L*-proline (1.07 g, 4.98 mmol) and DIEA (0.867 mL, 4.98 mmol) in acetonitrile (20 mL) was heated at 85 °C in a sealed tube for 2 hours. The cooled mixture was then concentrated to dryness to give a solid residue. A mixture of this material and $NH_4OAc$ (1.92 g, 0.025 mol) in toluene (32 mL) was heated at 120 °C in a sealed tube for 2.5 h and then the cooled reaction mixture was partitioned with EtOAc-brine. The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated and the residue was purified by preparative HPLC (C18/ $CH_3CN$-$H_2O$+0.1% TFA) to give the TFA salt of 22d (as 0.840 g, 34% overall) as a yellow solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.28 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 5.14 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.09 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 1.48 (s, 8H), 1.30 (s, 10H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{37}H_{45}N_7O_4$: 651; found: 652 $(M+H)^+$.

*Example 22, Step e*




**22e**

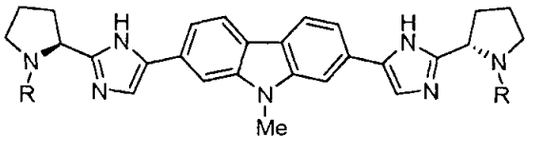
To a solution of the TFA salt of 22d (0.840 g, 0.845 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added TFA (15 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was then concentrated to dryness and the residue was dissolved in $CH_3OH$ and applied to a plug of MCX extraction gel (12 g, pre-conditioned with $CH_3OH$-dichloromethane, 1:1). The plug was eluted with $CH_3OH$- dichloromethane (1:1) and then 2 N $NH_3$ in $CH_3OH$, and the product-containing fractions were combined and concentrated to give 22e as a yellow solid (quantitative yield). This material was used as such in subsequent steps.

*Example 22*

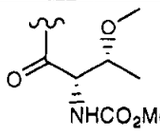
To a mixture of (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)propanoic acid (0.022 g, 0.150 mmol) and HATU (0.057 g, 0.150 mmol) in DMF (1 mL) was added DIEA (0.104 mL, 0.60 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. A solution of 22e (0.034 g, 0.075 mmol) in DMF (2.5 mL) was then added and stirring was continued at room temperature for 2 hours. The mixture was then partitioned

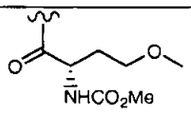
with ethyl acetate-water (1:1) and the organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to dryness. The residue was purified by preparative HPLC (C-18/ MeCN-$H_2O$+0.1%TFA) and product-containing fractions were concentrated to dryness. The residue was lyophilized from $CH_3CN$-$H_2O$ (1:1) to give the TFA salt of Example 22 (0.0064 g, 8%) as a yellow solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.25 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 7.93 (m, 4H), 7.58 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 5.30 (m, 2H), 4.49 (quart, $J$ = 7.07 Hz, 2H), 4.20 – 3.98 (m, 1.5 H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.23 (m, 6H), 1.34 (d, $J$ = 7.07 Hz, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{37}H_{45}N_7O_4$: 709; found: 710 $(M+H)^+$.

*Example 23-24*



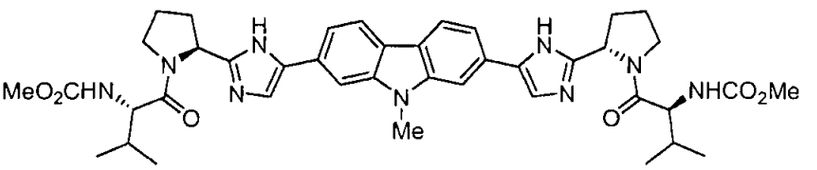

Example 23-24 were prepared according to the general method noted in Example 22, by using appropriate acids.

| Example | R | Compound Name | Description (Yield) $^1$H NMR and LC/MS data |
|---|---|---|---|
| 23 |  | *methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate* | Yellow solid (0.011 g, 12%); $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.25 (m, 2H), 7.94 (m, 4H), 7.59 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 5.31 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.99 (m, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 3H), 3.91 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.59 (m, 2H), 2.22 (m, 6H), 1.14 (m, 2H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{41}H_{51}N_9O_8$: 797; found: 798 $(M+H)^+$. |
| 24 |  | *methyl ((1S)-3-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-homoseryl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate* | Yellow solid (0.0203 g, 26%). $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.26 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.94 (s, 4H), 7.59 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 5.31 (m, 2H), 4.59 (quart, *J* = 4.55 Hz, 2H), 4.02 – 3.99 (m, 2.5 H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (m, 3H), 3.65 (s, 6H), 3.45 (m, 5H), 2.57 (m, 2H), 2.23 (m, 6H), 2.08 (m, 3H), 1.81 (m, 3H). |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{41}H_{51}N_9O_8$: 797; found: 798 $(M+H)^+$. |

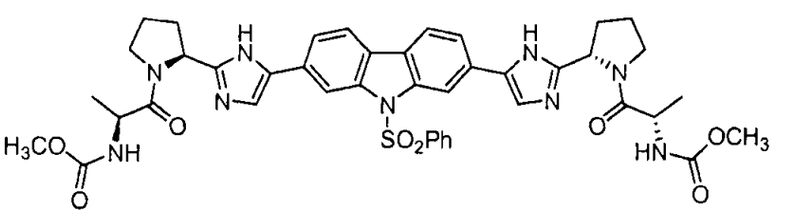
*Example 25*




*methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate*

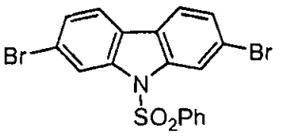
The crude product obtained according to the general method noted in Example 22, using (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid (0.024 g, 0.138 mmol) and 9-methyl-2,7-bis(2-((*S*)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-9*H*-carbazole (0.021 g, 0.046 mmol), was purified by prep HPLC (C-18/ MeCN-$H_2O$-$NH_4OAc$) to afford Example 25 (0.0207 g, 59%) as a white solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 7.98 (m, 3H), 7.82 (m, 0.6H), 7.74 (m, 2.4H), 7.53 (d, *J* = 7.07 Hz, 0.5H), 7.64 (m, 2.5H), 7.39 (m, 0.6H), 7.34 (m, 2.4H), 5.34 (m, 0.6H), 5.20 (dd, *J* = 5.31, 7.83 Hz, 2.4H), 4.24 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.37 – 2.19 (m, 6H), 2.09 – 2.02 (m, 4H), 0.94 (m, 12H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{41}H_{51}N_9O_6$: 765; found: 766 $(M+H)^+$.

*Example 26*



*methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate*

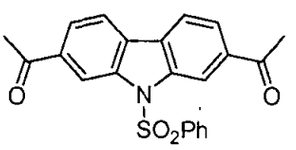
*Example 26, Step a*




**26a**

A mixture of freshly pulverized KOH (1.31 g, 23.4 mmol) in DMSO (28 mL) was stirred vigorously at ambient temperature for 10 minutes, after which solid 2,7-dibromocarbazole (1.90 g, 5.85 mmol) was added in one portion. The mixture stirred for 1 h and then benzenesulfonyl chloride (1.49 mL, 11.7 mmol) was added and stirring was continued for 18 hours. The mixture was then diluted with water (150 mL) and the resulting precipitate was filtered off and the filter-cake was washed with water and air-dried. The resulting beige powder was triturated with dichloromethane-hexanes, filtered and dried *in vacuo* to give 26a (2.10 g, 77%) as a beige solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, $J$ = 1.52 Hz, 2H), 7.83 (d, $J$ = 8.59 Hz, 2H), 7.72 (d, $J$ = 8.59 Hz, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (t, $J$ = 8.08 Hz, 2H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{18}H_{11}Br_2NO_2S$:463; found: 464 $(M+H)^+$.

*Example 26, Step b*

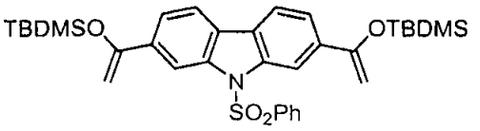



**26b**

To a solution of 26a (2.086 g, 4.48 mmol) in dry THF (60 mL) at -78 °C under argon was added n-BuLi (1.29M in hexanes, 10.4 mL, 13.4mmol) dropwise over 5 min. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 70 minutes and then *N*-methoxy-*N*-methylacetamide (1.43 mL, 13.45 mmol) was added and the cooling bath was allowed to warm to room temperature over 18 hours. The reaction was then quenched with 2N $NaH_2PO_4$ and extracted with EtOAc. The organic phase was dried

($MgSO_4$), filtered, and concentrated to dryness to give a tan-colored solid. This solid was triturated with hexanes-acetonitrile and the resulting precipitate was filtered and dried *in vacuo* to give 26b (1.16g, 66%) as a light beige solid. $^1$HNMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.40 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 8.10 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 7.85 (d, $J$ = 7.07 Hz, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 2.74 (s, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{22}H_{17}NO_4S$:391; found: 392 $(M+H)^+$.

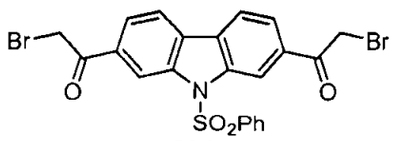
*Example 26, Step c*




**26c**

To an ice-cold suspension of 26b (1.16 g, 2.96 mmol) and triethylamine (1.65 mL, 11.8 mmol) in toluene (50 mL) was added TBDMSOTf (2.04 mL, 8.88 mmol) and the mixture was stirred for 2 h at 0 °C and then it was then allowed to warm to room temperature over 18 hours. The mixture was then partitioned with EtOAc-water and the organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give 26c as an orange oil in a quantitative yield. This material was used as such in the next step without purification. $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, $J$ = 1.52 Hz, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.62 (dd, $J$ = 1.52, 8.59 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 5.03 (d, $J$ = 2.02 Hz, 2H), 4.53 (d, $J$ = 2.02 Hz, 2H), 1.07 (s, 18H), 0.27 (s, 12H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{34}H_{45}NO_4SSi_2$: 619; found: 620 $(M+H)^+$.

*Example 26, Step d*

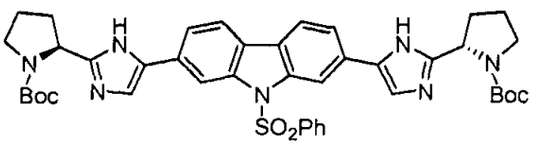



**26d**

To a solution of 26c (2.96 mmol) in THF (40 mL) was added NBS (0.948 g, 5.34 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The dark amber-colored reaction mixture was then concentrated to near dryness and hexanes was added until a brown precipitate had formed. The mixture was filtered to give (after drying *in vacuo*) 26d as a brown solid in a quantitative yield. This material was

used as such in the next step without purification. $^1$HNMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 8.44 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 8.14 (d, $J$ = 8.59 Hz, 2H), 7.93 (d, $J$ = 7.07 Hz, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 5.13 (s, 4H).

*Example 26, Step e*

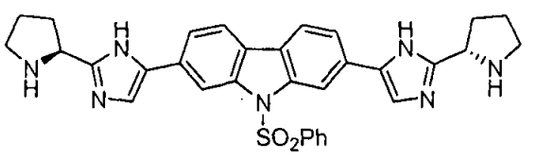


**26e**

A solution of 26d (2.96 mmol), *N*-BOC-*L*-proline (1.27 g, 5.92 mmol), and DIEA (1.03 mL, 5.92 mmol) in acetonitrile (40 mL) was heated in a sealed tube at *ca.* 85 °C for 2 hours. After being allowed to cool to room temperature, the mixture was concentrated to dryness to give a brown oil.

A mixture of the crude oil obtained above and $NH_4OAc$ (2.28 g, 29.6 mmol) in toluene (40 mL) was heated at 125 °C in a sealed tube for 3 hours. The cooled mixture was partitioned with EtOAc-water and the organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to dryness. The residue was purified by column chromatography (Biotage® Horizon system/ 0-10% methanol-dichloromethane) to give 26e (1.09 g, 47%) as a brown solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (br s, 1H), 7.80 (d, $J$ = 7.58 Hz, 6H), 7.39 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 5.01 (m, 2H), 3.55 – 3.43 (m, 5H), 3.06 (br s, 2H), 2.19 (m, 4H), 1.99 (m, 3H), 1.51 (s, 18H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{42}H_{47}N_7O_6S$: 777; found: 778 $(M+H)^+$.

*Example 26, step f*



**26f**

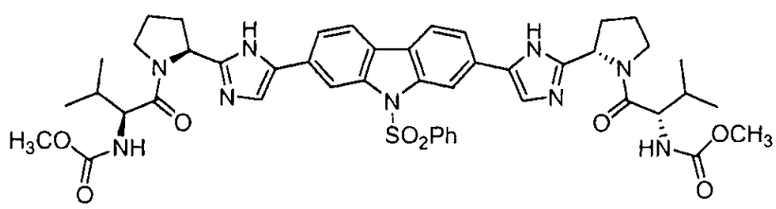
To a solution of 26f (0.868 g, 1.12 mmol) in dichloromethane (20 mL) was added TFA (5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h and then concentrated to dryness. The residue was taken up in $CH_3OH$ and applied to a pre-conditioned ($CH_3OH$) pad of SCX extraction gel (3cm x 3cm). The pad was washed

with $CH_3OH$ and then eluted with 2M $NH_3$ in $CH_3OH$. Product-containing fractions were concentrated to give 9-(phenylsulfonyl)-2,7-bis(2-((*S*)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-9*H*-carbazole (0.582 g, 90%.) as a dark amber solid which was immediately used in the next step.

*Example 26*

To a solution of (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)propanoic acid (0.061 g, 0.412 mmol) and HATU (0.157 g, 0.412 mmol) in DMF (5 mL) was added DIEA (0.359 mL, 2.06 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. To this solution was added a crude 26f (0.119 g, 0.206 mmol) and stirring was continued for 2 hours. The reaction mixture was then partitioned with EtOAc-water (1:1) and the organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by preparative HPLC (C-18/ $CH_3CN$-$H_2O$-$NH_4OAc$) and product-containing fractions were concentrated to dryness. The residue was lyophilized from $H_2O$-$CH_3CN$ (7:3) to give Example 26 (0.122 g, 66%) as a white solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.64 (s, 0.5H), 8.59 (s, 1.5H), 7.89 (m, 4H), 7.74 (d, *J* = 8.08 Hz, 0.5H), 7.66 (d, *J* = 8.08 Hz, 1.5H), 7.48 (m, 1.5H), 7.36 (m, 3.5H), 5.25 (m, 2H), 4.50 (quart, *J* = 6.91 Hz, 1.5H), 4.27 (m, 0.5H), 3.89 (t, *J* = 6.57 Hz, 3H), 3.59 (m, 6H), 2.48 – 1.99 (m, 9H), 1.36 (m, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{42}H_{45}N_9O_8S$: 835; found: 836 $(M+H)^+$.

*Example 27*

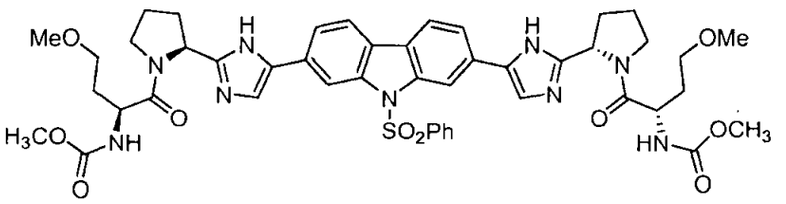


*methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate*

To a solution of (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid (0.045 g, 0.256 mmol) and HATU (0.097 g, 0.256 mmol) in DMF (1 mL) was added DIEA (0.223 mL, 1.28 mmol) and the mixture was stirred at ambient temperature for 10

min. To this mixture was added a solution of 26f (0.074 g, 0.128 mmol) in DMF (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h and then water (5 mL) was added and the mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by prep HPLC (C-18/ $CH_3CN$ - $H_2O$ + 0.1% TFA) and the product-containing fractions were concentrated to dryness and repurified by prep HPLC (C-18/ $CH_3CN$-$H_2O$-$NH_4OAc$) to give Example 27 (0.0591 g, 52 %) as a beige solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.63 (s, 0.5H), 8.58 (s, 1.5H), 7.90 (m, 4H), 7.74 (m, 0.5H), 7.67 (m, 1.5H), 7.48 (m, 1.5H), 7.36 (m, 3.5H), 5.22 (dd, *J* = 5.05, 7.58 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.65 (s, 5H), 3.47 (s, 1H), 2.41 – 2.20 (m, 5.5H), 2.12 – 2.04 (m, 4.5H), 0.96 (m, 12H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{46}H_{53}N_9O_8S$: 891; found: 892 $(M+H)^+$.

*Example 28*

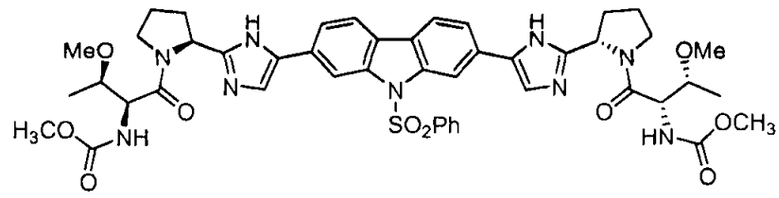



*methyl ((1S)-3-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-homoseryl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate*

To a solution of (*S*)-4-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic acid (0.076 g, 0.398 mmol) and HATU (0.151 g, 0.398 mmol) in DMF (5 mL) was added DIEA (0.348 mL, 1.99 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. To this mixture was added 26f (0.115 g, 0.199 mmol), stirring was continued for 2 h and then the reaction mixture was partitioned with EtOAc-brine (1:1). The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to dryness. The residue was purified by prep HPLC (C-18/ $CH_3CN$-$H_2O$-$NH_4OAc$) and product-containing fractions were lyophilized to give Example 28 (0.122 g, 66%) as a white solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.64 (s, 0.5H), 8.59 (s, 1.5H), 7.90 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.49 (m, 1.5H), 7.37 (m, 3.5H), 5.40 (m, 0.5H), 5.25 (dd, *J* = 4.04, 8.08 Hz, 1.5H), 4.61 (m, 1.5H), 4.40 (m, 0.5H), 3.93 (m, 3H), 3.65 (s, 4.5H), 3.54 (s, 1.5H), 3.49 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 2H), 2.27 – 2.08 (m, 8H),

2.04 – 1.80 (6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{46}H_{53}N_9O_{10}S$: 923; found: 463 $[(M/2)+H)^+$.

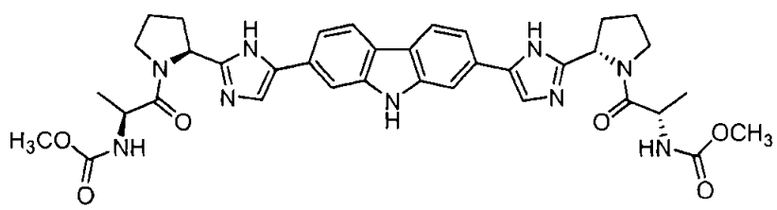
*Example 29*



*methyl rac-((1R,2S)-2-methoxy-1-(((2R)-2-(5-(7-(2-((2R)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-D-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate*

Example 29 was prepared according to the method described for Example 28, and was isolated as a white solid (0.083 g, 44%). $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.63 (s, 0.5H), 8.58 (s, 1.5H), 7.89 (m, 4H), 7.72 (m, 0.5H), 7.66 (m, 1.5H), 7.47 (m, 1.5H), 7.37 (m, 3.5H), 5.56 (m, 0.4H), 5.25 (dd, *J* = 4.80, 7.83 Hz, 1.6H), 4.47 (d, *J* = 5.56 Hz, 1.5H), 4.35 (m, 0.5H), 3.94 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.73 – 3.69 (m, 1.3H), 3.66 (s, 6H), 3.61 – 3.56 (m, 0.7H), 2.40 – 2.22 (m, 6H), 2.07 (m, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.06 Hz, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{46}H_{53}N_9O_{10}S$: 923; found: 463 $[(M/2)+H]^+$.

*Example 30*



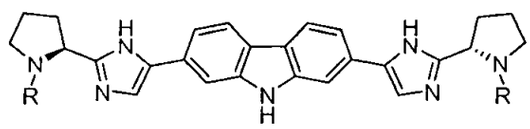
*methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate*

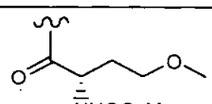
To a mixture of Exampe 26 (0.033 g, 0.039 mmol) and $Na_2HPO_4$ (0.022 g, 0.051 mmol) in absolute EtOH (2 mL) was added freshly pulverized 6% Na amalgam (0.079 g). The resulting suspension was stirred at ambient temperature for 6 h then it was filtered using a 0.45 μM syringe filter. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was taken up in $CH_3OH$ (2 mL) and purified by preparative HPLC

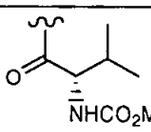
(C-18/ $CH_3CN$-$H_2O$-$NH_4OAc$). Product-containing fractions were concentrated to dryness and the residue was lyophilized from $H_2O$-$CH_3CN$ (7:3) to give Example 30 (0.014 g, 53%) as a beige solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 7.98 (m, 2H), 7.79 (s, 0.5H), 7.71 (s, 1.5H), 7.52 (m, 0.5H), 7.44 (d, $J$ = 8.08 Hz, 1.5H), 7.37 (s, 0.5H), 7.28 (s, 1.5H), 5.21 (dd, $J$ = 4.29, 7.83 Hz, 2H), 4.48 (quart, $J$ = 7.07 Hz, 1.5H), 4.27 (m, 0.5H), 3.87 (t, $J$ = 6.32 Hz, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.48 – 1.92 (m, 9H), 1.33 (d, $J$ = 7.07 Hz, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{36}H_{41}N_9O_6$: 695; found: 696 $(M+H)^+$.

*Example 31-32*

Example 31-32 were prepared from the respective sulphonamide precursors by employing the procedure described for the synthesis of Example 30.

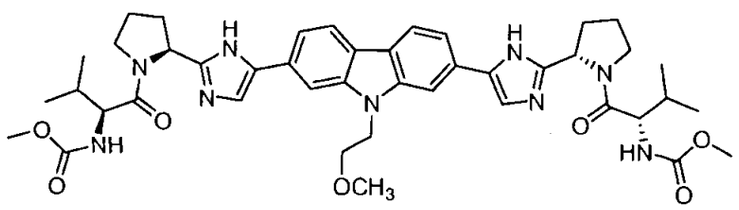


| Example | R | Compound Name | Product description (Yield) $^1$H NMR and LC/MS data |
|---|---|---|---|
| 31 |  | *methyl ((1S)-3-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-homoseryl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate* | Yellow solid (0.029 g, 26%); $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.22 (d, $J$ = 8.59 Hz, 2H), 7.90 (s, 0.35H), 7.86–7.84 (m, 3.65H), 7.60 (m, 0.3H), 7.54 (d, $J$ = 8.08 Hz, 1.7H), |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 5.66 (m, 0.3H), 5.29 (dd, *J* = 5.56, 8.08 Hz, 1.7H), 4.58 (dd, *J* = 4.55, 9.09 Hz, 1.7H), 4.33 (m, 0.3H), 4.02–3.87 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 3.47 (m, 5H), 3.34 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.26–2.16 (m, 7H), 2.12–2.04 (m, 4H), 1.85–1.77 (m, 2H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{40}H_{49}N_9O_8$:783; found: 784 $(M+H)^+$. |
| 32 |  | *methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate* | Light yellow solid (0.003 g, 1.6%); $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.22 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 3.54 Hz, 3.5H), 7.76 (m, 0.5H), 7.61 (m, 0.3H), 7.53 (d, *J* = 8.59 Hz, |

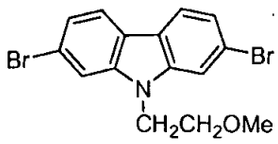
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1.7H), 7.15 (m, 1.5H), 5.26 (t, $J$ = 7.07 Hz, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.65 (s, 5H), 3.43 (s, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.37–1.95 (m, 10H), 0.94 (d, $J$ = 7.07 Hz, 6H), 0.90 (d, $J$ = 7.07 Hz, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{40}H_{49}N_9O_6$: 751; found: 752 $(M+H)^+$. |

*Example 33*




*methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate*

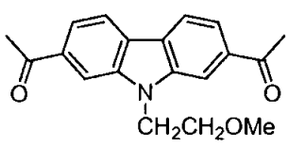
*Example 33, Step a*




**33a**

To an ice-cold suspension of NaH (60% in oil, 0.201 g, 5.02 mmol; previously washed with 3x5 mL of hexanes under Ar) in DMF (5 mL) was added a solution of 2,7-dibromo-9*H*-carbazole (1.419 g, 4.37 mmol) in DMF (25 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 5 minutes and then 2-chloroethyl methyl ether (1.40 mL, 15.3 mmol) was added and the reaction mixture was warmed to 60 °C and stirred for 40 min. The cooled mixture was then poured into ice water (300 mL) and the resulting white precipitate was filtered off and dried under vacuum to afford 33a (1.54 g, 92%) as a white solid which was used without further purification. $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.34 (dd, $J$ = 8.34, 1.77 Hz, 2H), 4.37 (t, $J$ = 5.81 Hz, 2H), 3.74 (t, $J$ = 5.81 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H).LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{15}H_{13}Br_2NO$: 381; found: 382 $(M+H)^+$.

*Example 33, Step b*

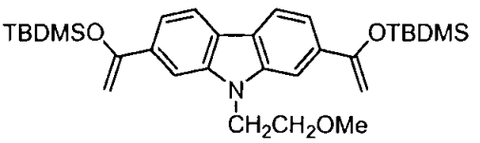



**33b**

To a stirred solution of crude 33a (1.577 g, 4.12 mmol) in dry THF (40 mL) at -78 °C under Ar was added n-BuLi (1.29M in hexane, 9.53 mL, 12.3 mmol) drop-wise over 5 min. Stirring was continued at the same temperature for 2 h and then *N*-methoxy-*N*-methylacetamide (1.31 mL, 12.3 mmol) was added and the cooling bath was allowed to warm to room temperature over 18 hours. The reaction mixture was then quenched with 2N $Na_2HPO_4$ and extracted with ethyl acetate (2x30 mL). The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to dryness to give an amber colored oil which was purified by column chromatography (Biotage, 40+M column/ 10–60% ethyl acetate-hexanes). Product-containing fractions were combined, filtered, and concentrated to give 33b (0.967 g, 76%) as a yellow solid.

$^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (m, 3H), 7.83 (dd, $J$ = 8.34, 1.26 Hz, 1H), 7.55–7.47 (m, 2H), 7.28–7.24 (m, 1H), 4.52 (t, $J$ = 5.81 Hz, 2H), 3.78 (t, $J$ = 5.81 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{19}H_{19}NO_3$: 309; found: 310 $(M+H)^+$.

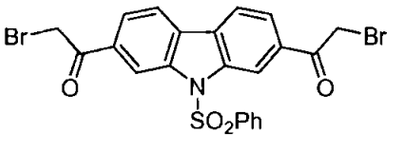
*Example 33, Step c*




**33c**

To an ice-cold suspension of 33b (0.967 g, 3.12 mmol) and triethylamine (1.74 mL, 12.5 mmol) in toluene (50 mL) was added TBDMSOTf (2.15 mL, 9.38 mmol) and the mixture was stirred for 20 minutes at 0 °C and then it was allowed to warm to room temperature over 24 hours. The mixture was partitioned with EtOAc-water and the organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, filtered, and concentrated to give 33c as an oil in a quantitative yield. This material was not stable to $^1$HNMR or LC/MS analysis and was used as such in the next step without purification.

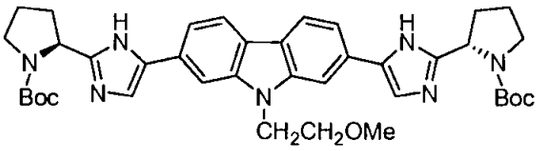
*Example 33, Step d*




**33d**

To a solution of 33c (3.12 mmol) in THF (20 mL) was added NBS (1.00 g, 5.62 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 45 min. The resulting yellow slurry was filtered, the fliter-cake was washed with a minimum volume of THF and the solid was dried *in vacuo* to give 33d (0.66 g, 45%) as a yellow solid. This material was used as such in the next step without further purification. $^1$HNMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.40 (m, 4H), 7.88 (dd, $J$ = 8.34, 1.26 Hz, 2H), 5.08 (s, 4H), 4.77 (t, $J$ = 5.31 Hz, 2H), 3.77 (t, $J$ = 5.31 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{19}H_{17}Br_2NO_3$: 465; found: 466 $(M+H)^+$.

*Example 33, Step e*

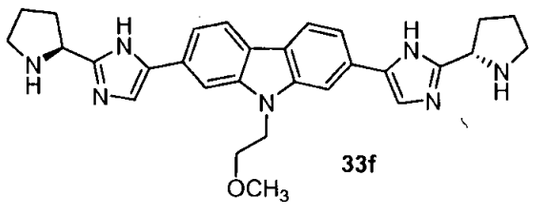


**33e**

A solution of 33d (0.662 g, 1.42 mmol), N-BOC-L-proline (0.611 g, 2.84 mmol), and DIEA (0.495 mL, 2.84 mmol) in acetonitrile (20 mL) was heated in a sealed tube at *ca.* 85 °C for 2.5 hours. After being allowed to cool to room temperature, the mixture was concentrated to dryness to give a yellow solid. LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{39}H_{49}N_3O_{11}$: 735; found: 736 $(M+H)^+$.

A mixture of the above solid and $NH_4OAc$ (1.09 g, 14.2 mmol) in toluene (20 mL) was heated at 125 °C in a sealed tube for 3 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure, partitioned with EtOAc-brine, and then the organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to dryness. The residue was purified by preparative HPLC (C-18/ MeCN-H2O+0.1% TFA) to give 33e (0.810 g, 82%) as a beige solid. $^1$HNMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.31 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.66 (d, $J$ = 8.59 Hz, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.63 (t, $J$ = 5.31 Hz, 2H), 3.80 (m, 2.5H), 3.64–3.58 (m, 2.5H), 3.48–3.39 (m, 2.5H), 3.18 (s, 3H), 2.45–2.40 (m, 2H), 2.11–1.94 (m, 7.5H), 1.79 (m, 1H), 1.41 (s, 8H), 1.19 (s, 10H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{36}H_{41}N_9O_6$: 695; found: 696 $(M+H)^+$.

*Example 33, Step f*



**33f**

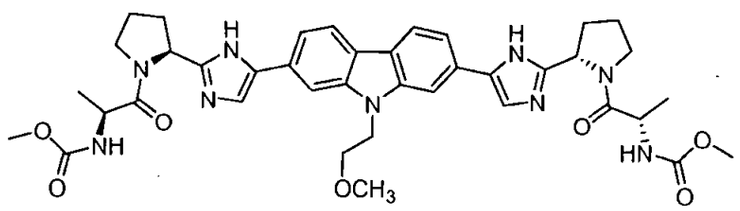
To a solution of 33e (0.810 g, 1.16 mmol) in dichloromethane (20 mL) was added TFA (8 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 24 h and then concentrated to dryness. The residue was taken up in $CH_3OH$ and applied to a pre-conditioned ($CH_3OH$) pad of SCX extraction gel (3cm x 5cm). The pad was washed with $CH_3OH$ and then eluted with 2M $NH_3$ in $CH_3OH$. Product-containing fractions were concentrated to give 33f (0.380 g, 66%.) as an orange solid which was used as

such in the next step. $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.01 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.54 (dd, $J$ = 8.34, 1.26 Hz, 2H), 7.49 (s, 2H), 4.68 (t, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 4.57 (t, $J$ = 5.56 Hz, 2H), 3.83 (t, $J$ = 5.56 Hz, 2H), 3.43–3.36 (m, 2H), 3.33–3.28 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.48–2.05 (m, 8H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{29}H_{33}N_7O$: 495; found: 496 $(M+H)^+$.

*Example 33*

To a solution of (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid (0.051 g, 0.29 mmol) and HATU (0.110 g, 0.29 mmol) in DMF (3 mL) was added DIEA (0.252 mL, 1.45 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. To this solution was added 33f (0.072 g, 0.145 mmol) and stirring was continued for 4 hours. The reaction mixture was then partitioned with EtOAc-brine (1:1) and the organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by preparative HPLC (C-18/ $CH_3CN$-$H_2O$+0.1% TFA) and product-containing fractions were concentrated to dryness. This afforded the TFA salt of Example 33 (0.055 g, 37%) as a yellow solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.25 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.58 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 5.28 (t, $J$ = 7.33 Hz, 2H), 4.67 (t, $J$ = 5.05 Hz, 2H), 4.24 (d, $J$ = 7.58 Hz, 2H), 4.14–4.09 (m, 2H), 3.93–3.86 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 2.62–2.57 (m, 2H), 2.31–2.04 (m, 8H), 0.94 (d, $J$ = 6.57 Hz, 6H), 0.90 (d, $J$ = 7.07 Hz, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{43}H_{55}N_9O_7$: 809; found: 810 $(M+H)^+$.

*Example 34*

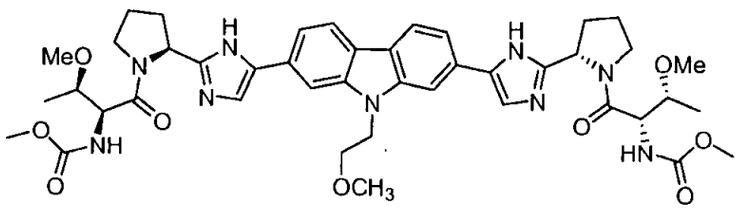



*methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate*

The TFA salt of Example 34 was prepared according to the procedure described for Example 33, and was retrieved as a yellow solid (0.0387 g, 27%).

$^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8.26 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.58 (dd, $J$ = 8.08, 1.52 Hz, 2H), 5.29 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 2.61–2.53 (m, 2H), 2.26–2.18 (m, 6H), 1.34 (d, $J$ = 7.07 Hz, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{39}H_{47}N_9O_7$: 753; found: 754 $(M+H)^+$.

*Example 35*




*methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate*

The TFA salt of Example 35 was prepared according to the procedure described for Example 33. This material was repurified by preparative HPLC (C-18/ MeCN-$H_2O$-$NH_4OAc$) to give the free base as a beige solid (0.031 g, 25%). $^1$HNMR (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 7.99 (m, 2H), 7.86 (m, 0.5H), 7.80 (s, 1.5H), 7.54 (d, $J$ = 8.59 Hz, 0.5H), 7.47 (d, $J$ = 8.08 Hz, 1.5H), 7.41 (m, 0.5H), 7.36 (s, 1.5H), 5.54 (m, 0.5H), 5.23 (dd, $J$ = 7.83, 4.8 Hz, 1.5H), 4.60–4.54 (m, 2H), 4.46 (d, $J$ = 5.05 Hz, 1.5H), 4.35 (d, $J$ = 5.05 Hz, 0.5H), 4.00–3.82 (m, 6H), 3.70–3.63 (m, 7H), 3.49 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.28 (m, 7H), 2.39–2.02 (m, 8H), 1.18 (d, $J$ = 6.06 Hz, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{43}H_{55}N_9O_7$: 841; found: 842 $(M+H)^+$.

*BIOLOGICAL ACTIVITY*

An HCV Replicon assay was utilized in the present disclosure, and was prepared, conducted and validated as described in commonly owned PCT/US2006/022197 and in O'Boyle et. al. *Antimicrob Agents Chemother.* **2005** Apr;49(4):1346-53.

HCV 1b-377-neo replicon cells were used to test the currently described compound series as well as cells resistant to compound A containing a Y2065H mutation in NS5A (described in application PCT/US2006/022197). The compounds

tested were determined to have more than 10-fold less inhibitory activity on cells containing the mutation than wild-type cells indicating a related mechanism of action between the two compound series. Thus, the compounds of the present disclosure can be effective to inhibit the function of the HCV NS5A protein and are understood to be as effective in combinations as previously described in application PCT/US2006/022197 and commonly owned WO/O4014852. Further, the compounds of the present disclosure can be effective against the HCV 1b genotype. It should also be understood that the compounds of the present disclosure can inhibit multiple genotypes of HCV. Table 2 shows the EC50 values of representative compounds of the present disclosure against the HCV 1b genotype. In one embodiment compounds of the present disclosure are active against the 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, and 5a genotypes. EC50 ranges against HCV 1b are as follows: A = >100 nM; B = 1-99 nM; C = 101-999 pM; and D = 1-100 pM.

The compounds of the present disclosure may inhibit HCV by mechanisms in addition to or other than NS5A inhibition. In one embodiment the compounds of the present disclosure inhibit HCV replicon and in another embodiment the compounds of the present disclosure inhibit NS5A.

Table 2

| Example | Range/ Value |
|---|---|
| 1 | 9 pM |
| 2 | C |
| 3 | C |
| 4 | D |
| 5 | D |
| 6 | 2 nM |
| 7 | C |
| 8 | D |
| 9 | D |
| 10 | C |
| 10A | B |
| 11 | 146 pM |
| 12 | C |
| 13 | D |
| 14 | D |
| 15 | 52 pM |
| 16 | D |
| 17 | D |
| 18 | D |
| 19 | D |
| 20 | D |
| 21 | D |
| 22 | B |
| 23 | D |
| 24 | C |
| 25 | D |
| 26 | D |
| 27 | D |
| 28 | D |
| 29 | D |
| 30 | 20 nM |
| 31 | B |
| 32 | C |
| 33 | D |
| 34 | B |
| 35 | 662 pM |

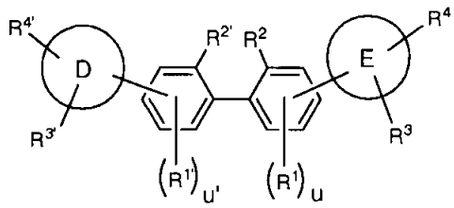
It will be evident to one skilled in the art that the present disclosure is not limited to the foregoing illustrative examples, and that it can be embodied in other specific forms without departing from the essential attributes thereof. It is therefore desired that the examples be considered in all respects as illustrative and not restrictive, reference being made to the appended claims, rather than to the foregoing examples, and all changes which come within the meaning and range of equivalency of the claims are therefore intended to be embraced therein.

The compounds of the present disclosure may inhibit HCV by mechanisms in addition to or other than NS5A inhibition. In one embodiment the compounds of the present disclosure inhibit HCV replicon and in another embodiment the compounds of the present disclosure inhibit NS5A. Compounds of the present disclosure may inhibit multiple genotypes of HCV.

CLAIMS

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula (I)




(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

u and u' are independently 0, 1, 2, or 3;

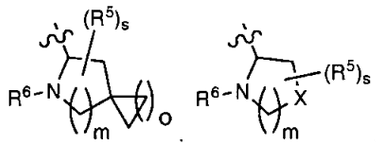
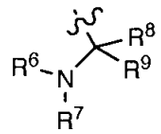
D and E are each five-membered aromatic rings containing one, two, or three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur;

each $R^1$ and $R^{1'}$ is independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alkyl, and $(NR^aR^b)$carbonyl;

$R^2$ and $R^{2'}$, together with the carbon atoms to which they are attached, form a five- to eight-membered unsaturated ring optionally containing one or two heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur; wherein the five- to eight-membered unsaturated ring is optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkyl, arylsulfonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alkyl, $(NR^aR^b)$carbonyl, oxo, and spirocycle;

$R^3$ and $R^{3'}$ are each independently selected from hydrogen, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, haloalkyl, heterocyclylalkyl, hydroxyalkyl, $(NR^aR^b)$carbonyl, and trialkylsilylalkoxyalkyl;

$R^4$ and $R^{4'}$ are each independently selected from


; and 
; wherein

each m is independently 0, 1, or 2;

each o is independently 1, 2, or 3;

each s is independently 0, 1, 2, 3, or 4;

each X is independently selected from O, S, S(O), $SO_2$, $CH_2$, $CHR^5$, and $C(R^5)_2$; provided that when n is 0, X is selected from $CH_2$, $CHR^5$, and $C(R^5)_2$;

each $R^5$ is independently selected from alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy, and $-NR^aR^b$, wherein the alkyl can optionally form a fused three- to six-membered ring with an adjacent carbon atom, wherein the three- to six-membered ring is optionally substituted with one or two alkyl groups;

each $R^6$ is independently selected from hydrogen and $R^{10}$-C(O)-, and $R^{10}$-C(S)-;

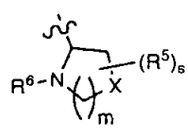
$R^7$ is selected from hydrogen and alkyl;

$R^8$ and $R^9$ are each independently selected from hydrogen, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl, and $(NR^aR^b)$alkyl; or,

$R^8$ and $R^9$, together with the carbon atom to which they are attached, form a five or six membered saturated ring optionally containing one or two heteroatoms selected from $NR^z$, O, and S; wherein $R^z$ is selected from hydrogen and alkyl; and

each $R^{10}$ is independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkenyl, (cycloalkyl)alkyl, cycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkenyl, heterocyclylalkoxy, heterocyclylalkyl, heterocyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, $(NR^cR^d)$alkenyl, $(NR^cR^d)$alkyl, and $(NR^cR^d)$carbonyl.

2. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^4$ and $R^{4'}$ are each



3. A compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each m is 1.

4. A compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each X is $CH_2$.

5. A compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein s is 0.

6. A compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each $R^6$ is $R^{10}$-C(O)-.

7. A compound of claim 6 wherein each $R^{10}$ is independently selected from arylalkyl, (cycloalkyl)alkyl, and $(NR^cR^d)$alkyl.

8. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein u and u' are each 0.

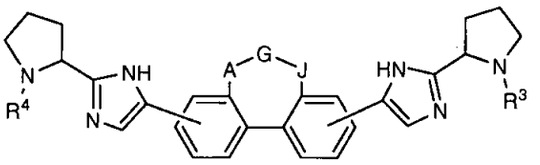
9. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $R^3$ and $R^{3'}$ are each hydrogen.

10. A compound of claim 1 wherein $R^2$ and $R^{2'}$, together with the atoms to which they are attached, form a five-membered ring optionally containing an oxygen or nitrogen atom, wherein said ring is optionally substituted with one or two substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkyl, arylsulfonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alkyl, $(NR^aR^b)$carbonyl, and oxo.

11. A compound of claim 1 wherein $R^2$ and $R^{2'}$, together with the atoms to which they are attached, form a seven-membered ring containing a heteroatom selected from oxygen and nitrogen, wherein said ring is optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkyl, arylsulfonyl, carboxy, formyl,

halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, -$NR^aR^b$, ($NR^aR^b$)alkyl, ($NR^aR^b$)carbonyl, and oxo.

12. A compound of Formula (II)



(II);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is absent or $CR^{11}R^{12}$;

G is selected from $CR^{11}R^{12}$, O, and $NR^{13}$;

J is absent or $CR^{11}R^{12}$;

$R^3$ and $R^4$ are each independently selected from hydrogen and $R^{10}$-C(O)-;

each $R^{10}$ is independently selected arylalkyl, (cycloalkyl)alkyl, and ($NR^cR^d$)alkyl;

each $R^{11}$ and $R^{12}$ are independently selected from hydrogen, alkyl, and -$NR^aR^b$; or

$R^{11}$ and $R^{12}$ together form an oxo group; or

$R^{11}$ and $R^{12}$, together with the carbon atom to which they are attached, form a three- to eight-membered spirocycle; and

each $R^{13}$ is independently selected from hydrogen, alkoxyalkyl, alkyl, and arylsulfonyl.

13. A compound selected from:

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-6-methyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-hydroxy-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimethylamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimethylamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-3-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-homoseryl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

(1S,1'S)-2,2'-((6-methyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepine-3,9-diyl)bis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl))bis(N,N-diethyl-2-oxo-1-phenylethanamine);

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

methyl ((1S)-3-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-homoseryl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl rac-((1R,2S)-2-methoxy-1-(((2R)-2-(5-(7-(2-((2R)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-D-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9,9-dimethyl-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

dimethyl ((9,9-dimethyl-9H-fluorene-2,7-diyl)bis(1H-imidazole-5,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl((1S)-1-cyclopropyl-2-oxo-2,1-ethanediyl)))biscarbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)spiro[cyclobutane-1,9'-fluoren]-2'-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)spiro[cyclobutane-1,9'-fluoren]-2'-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

dimethyl (5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepine-3,9-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,1-ethanediyl)))biscarbamate;

dimethyl (5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepine-3,9-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl(2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,1-ethanediyl)))biscarbamate;

methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-3-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-homoseryl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

(1S,1'S)-2,2'-(5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepine-3,9-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl))bis(N,N-diethyl-2-oxo-1-phenylethanamine);

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(2-

methoxyethyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)dibenzo[b,d]furan-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

dimethyl (dibenzo[b,d]furan-3,7-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl((1S)-1-cyclopropyl-2-oxo-2,1-ethanediyl)))biscarbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3,3-dimethylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)dibenzo[b,d]furan-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)carbamate; and

methyl ((1S)-2-hydroxy-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-3-hydroxy-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)dibenzo[b,d]furan-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate.

14. A composition comprising a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

15. The composition of claim 14 further comprising one or two additional compounds having anti-HCV activity.

16. The composition of claim 15 wherein at least one of the additional compounds is an interferon or a ribavirin.

17. The composition of claim 16 wherein the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastiod interferon tau.

18. The composition of claim 15 wherein at least one of the additional compounds is selected from interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, interfering RNA, anti-sense RNA, Imiqimod, ribavirin, an inosine 5'-monophospate dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.

19. The composition of claim 15 wherein at least one of the additional compounds is effective to inhibit the function of a target selected from HCV metalloprotease, HCV serine protease, HCV polymerase, HCV helicase, HCV NS4B protein, HCV entry, HCV assembly, HCV egress, HCV NS5A protein, and IMPDH for the treatment of an HCV infection.

20. A method of treating an HCV infection in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. The method of claim 20 further comprising administering one or two additional compounds having anti-HCV activity prior to, after or simultaneously with the compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. The method of claim 21 wherein at least one of the additional compounds is an interferon or a ribavirin.

23. The method of claim 22 wherein the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastiod interferon tau.

24. The method of claim 21 wherein at least one of the additional compounds is selected from interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, interfering RNA, anti-sense RNA, Imiqimod, ribavirin, an inosine 5'-monophospate dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.

25. The method of claim 21 wherein at least one of the additional compounds is effective to inhibit the function of a target selected from HCV metalloprotease, HCV serine protease, HCV polymerase, HCV helicase, HCV NS4B portein, HCV entry, HCV assembly, HCV egress, HCV NS5A protein, and IMPDH for the treatment of an HCV infection.

000202

# DERIVADOS DE BIFENILO CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDO PARA USO COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

## Campo de la Invención

La presente invención se refiere de forma general a compuestos antivirales y, más específicamente se refiere a compuestos que pueden inhibir la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la hepatitis C (VHC), a composiciones que comprenden los compuestos y a procedimientos para inhibir la función de la proteína NS5A.

## Antecedentes de la Invención

El VHC es un importante patógeno humano que infecta a unos 170 millones de personas en todo el mundo - aproximadamente cinco veces el número de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Una fracción sustancial de estos individuos infectados con el VHC desarrolla enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

En la actualidad, la terapia más eficaz contra el VHC emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, conduciendo a una eficacia sustancial en el 40% de los pacientes. Los recientes resultados clínicos demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa no modificado como monoterapia. No obstante, incluso con pautas terapéuticas experimentales que conllevan combinaciones de

interferón alfa pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de pacientes no experimenta una reducción sostenida en la carga viral. Así, existe una clara y antigua necesidad de desarrollar compuestos terapéuticos eficaces para la terapia de la infección por VHC.

El VHC es un virus ARN de cadena positiva. En base a la comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y a la extensa similitud en la región sin traducir 5', el VHC se ha clasificado como un género separado en la familia de Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen viriones encapsulados que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas mediante traducción de un marco de lectura abierto no interrumpido único.

Dentro de la secuencia de nucleótidos y aminoácidos codificados en todo el genoma del VHC se encuentra una considerable heterogeneidad. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC se diferencian en su distribución en todo el mundo y la significación clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo difícil de conseguir a pesar de numerosos estudios del efecto positivo de genotipos sobre la patogénesis y tratamiento.

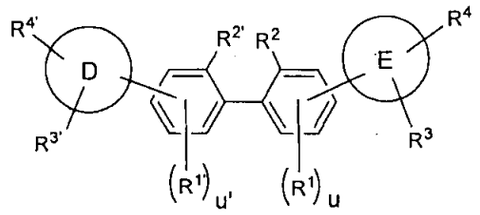
El genoma del ARN del VHC es de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un marco de lectura abierto (ORF, por sus

siglas en inglés) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se corta en múltiples sitios por proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS, por sus siglas en inglés). En el caso del VHC, la generación de proteínas estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. Se cree que la primera es una metaloproteasa y corta la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida en la región N-terminal de NS3 (también denominada en la presente proteasa NS3) y media todas los cortes posteriores cadena abajo de NS3, ambos en cis, en el sitio de corte NS3-NS4A, y en trans, para los sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B restantes. La proteína NS4A parece servir para múltiples funciones, actuando como cofactor para la NS3 proteasa y posiblemente ayudando en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La compleja formación de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los sucesos de procesamiento, potenciando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también presenta actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también denominada en la presente polimerasa del VHC) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC.

Se desean compuestos útiles para tratar pacientes infectados por VHC que inhiban de forma selectiva la replicación viral del VHC. En particular, se desean compuestos que son eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A. La proteína NS5A del VHC se describe, por ejemplo, en Tan, S.-L., Katzel, M.G. *Virology* 2001, *284*, 1-12; y en Park, K.-J.; Choi, S.-H, *J. Biological Chemistry* 2003.

Descripción Detallada de la Invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I)




(I),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

u y u' son independientemente 0, 1, 2 ó 3;

cada uno de D y E es un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

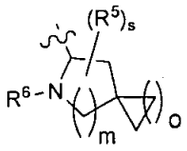
cada $R^1$ y $R^{1'}$ se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo,

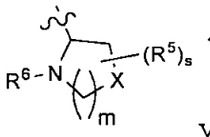
$-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alquilo y $(NR^aR^b)$carbonilo;

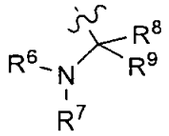
$R^2$ y $R^{2'}$, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo insaturado de cinco a ocho miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; estando el anillo insaturado de cinco a ocho miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alquilo, $(NR^aR^b)$carbonilo, oxo y espirociclo;

cada uno de $R^3$ y $R^{3'}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, heterociclilalqulio, hidroxialquilo, $(NR^aR^b)$carbonilo y trialquilsililalcoxialquilo;

$R^4$ y $R^{4'}$ se seleccionan cada uno independientemente de



;


y


; en la que

cada m es independientemente 0, 1 ó 2;

cada o es independientemente 1, 2 ó 3;

cada s es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada X se selecciona independientemente de O, S, S(O),

$SO_2$, $CH_2$, $CHR^5$ y $C(R^5)_2$; con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona de $CH_2$, $CHR^5$ y $C(R^5)_2$;

cada $R^5$ se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi y $-NR^aR^b$, pudiendo formar el alquilo opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, estando el anillo de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada $R^6$ se selecciona independientemente de hidrógeno y $R^{10}$-C(O)-, y

$R^{10}$-C(S)-;

$R^7$ se selecciona de hidrógeno y alquilo;

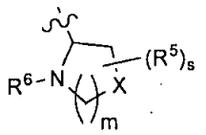
cada uno de $R^8$ y $R^9$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo y $(NR^aR^b)$alquilo; o,

$R^8$ y $R^9$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de $NR^z$, O, y S; seleccionándose $R^z$ de hidrógeno y alquilo; y

cada $R^{10}$ se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alquilo,

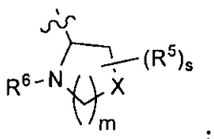
cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, $(NR^cR^d)$alquenilo, $(NR^cR^d)$alquilo y $(NR^cR^d)$carbonilo.

En una primera modalidad del primer aspecto la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $R^4$ y $R^{4'}$ son cada uno



En una segunda modalidad del primer aspecto cada m es 1. En una tercera modalidad del primer aspecto cada X es $CH_2$.

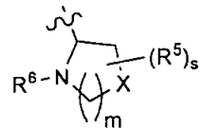
En una tercera modalidad del primer aspecto la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $R^4$ y $R^{4'}$ son cada uno



; y

en la que s es 0.

En una cuarta modalidad del primer aspecto la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $R^4$ y $R^{4'}$ son cada uno 0.



; y

en la que cada $R^6$ es $R^{10}$-C(O)-. En una quinta modalidad del primer aspecto, cada $R^{10}$ se selecciona independientemente de arilalquilo, (cicloalquil)alquilo y ($NR^cR^d$)alquilo.

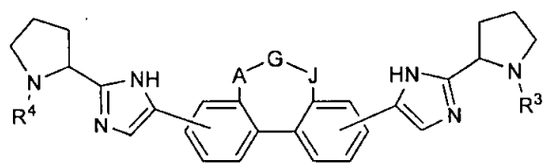
En una sexta modalidad del primer aspecto la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que u y u' son cada uno.

En una séptima modalidad del primer aspecto la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $R^3$ y $R^{3'}$ son cada uno hidrógeno.

En una octava modalidad del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $R^2$ y $R^{2'}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cinco miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o nitrógeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, ($NR^aR^b$)alquilo, ($NR^aR^b$)carbonilo y oxo.

En una novena modalidad del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $R^2$ y $R^{2'}$, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de siete miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alquilo, $(NR^aR^b)$carbonilo y oxo.

En un segundo aspecto la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (II)




(II),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

A no está presente o $CR^{11}R^{12}$;

G se selecciona de $CR^{11}R^{12}$, O y $NR^{13}$;

J no está presente o $CR^{11}R^{12}$;

cada uno de $R^3$ y $R^4$ se selecciona independientemente de hidrógeno y $R^{10}$-C(O)-;

cada $R^{10}$ se selecciona independientemente de arilalquilo,

(cicloalquil)alquilo y ($NR^cR^d$)alquilo;

cada $R^{11}$ y $R^{12}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y $-NR^aR^b$; o

$R^{11}$ y $R^{12}$ forman juntos un grupo oxo; o

$R^{11}$ y $R^{12}$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirociclo de tres a ocho miembros; y

cada $R^{13}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo y arilsulfonilo.

En un tercer aspecto la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una primera modalidad del tercer aspecto la composición comprende además uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC. En una segunda modalidad del tercer aspecto al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera modalidad el interferón del tercer aspecto el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

En una cuarta modalidad del tercer aspecto la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o dos compuestos adicionales que tienen

actividad anti-VHC, seleccionándose al menos uno de los compuestos adicionales de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una reapuesta de linfocitos T cooperador tipo I, ARN interferente, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En una quinta modalidad del tercer aspecto la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC, siendo al menos uno de los compuestos adicionales eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteinasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHCV, proteína NS5A de HCV y IMPDH para la terapia de una infección por VHC.

En un cuarto aspecto la presente invención proporciona u procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una primera modalidad del cuarto aspecto el procedimiento comprende

además administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables. En una segunda modalidad del cuarto aspecto al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera modalidad del cuarto aspecto el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

IMPDH para la terapia de una infección por VHC.

En una cuarta modalidad del cuarto aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionándose al menos uno de los compuestos adicionales de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T colaboradores tipo I, ARN interferente, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En una quinta modalidad del cuarto aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, siendo al menos uno de los compuestos adicionales eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteinasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHCV, proteína NS5A de HCV y IMPDH para la terapia de una infección por VHC.

Otras modalidades de la presente invención pueden comprender combinaciones adecuadas de dos o más de las modalidades y/o aspectos revelados en la presente.

Otras modalidades y aspectos de la invención serán evidentes de acuerdo con la descripción proporcionada a continuación.

Los compuestos de la presente invención también existen como tautómeros; por tanto la presente invención también incluye formas tautoméricas.

La descripción de la presente invención en el presente documento se interpretará en consonancia con las leyes y

principios de los enlaces químicos. En algunos casos, puede ser necesario retirar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en una posición dada.

Se sobreentiende que los compuestos incluidos en la presente invención son aquellos que son adecuados para uso como agentes farmacéuticos.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, $R^1$, $R^2$, $R^5$, $R^6$, etc.) en una posición particular en una molécula sea independiente de sus definiciones dondequiera que esté en la molécula. Por ejemplo, cuando u es 2, cada uno de los dos grupos $R^1$ puede ser el mismo o diferente.

Todas las patentes, solicitudes de patente y referencia bibliográficas citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente por referencia en su totalidad. En el caso de inconsistencias, prevalecerá la presente invención incluyendo definiciones.

Tal como se usa en la presente descripción, los siguientes términos tienen los significados indicados:

Tal como se usa en la presente, las formas singulares "un", "uno" y "el/la" incluyen la referencia en plural a no ser que el contexto dictamine claramente lo contrario.

A no ser que se indique de otro modo, todos los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo de la presente invención pueden estar sustituidos como se describe en cada una de sus

respectivas definiciones. Por ejemplo, la parte arilo de un grupo arilalquilo puede estar sustituida como se describe en la definición del término "arilo".

El término "alquenilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

El término "alqueniloxi," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquenilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "alqueniloxicarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alqueniloxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxi," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

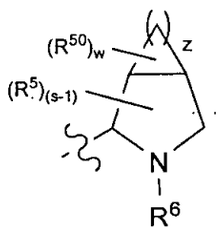
El término "alcoxialquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxi.

El término "alcoxialquilcarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxialquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

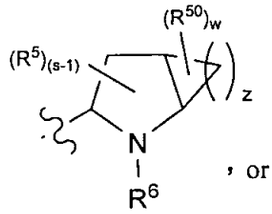
El término "alcoxicarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxicarbonilo.

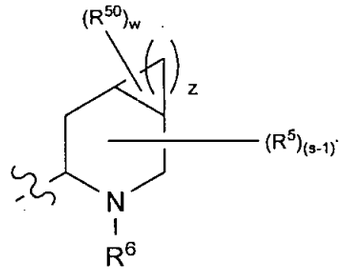
El término "alquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo derivado de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En los compuestos de la presente invención, cuando m es 1 ó 2; X es $CHR^5$, y $R^5$ es alquilo, cada alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente proporcionando las estructuras mostradas a continuación:




,




, or




;

en las que z es 1, 2, 3 ó 4, w es 0, 1 ó 2, y $R^{50}$ es alquilo. Cuando w es 2, los dos grupos alquilo $R^{50}$ pueden ser iguales o distintos.

El término "alquilcarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "alquilcarbonilalquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alquilcarbonilo.

El término "alquilcarboniloxi," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "alquileno," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo divalente derivado de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono.

El término "alquilsulfanilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de azufre.

El término "alquilsulfonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo sulfonilo.

El término "arilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo fenilo o un sistema de anillo bicíclico condensado en el que uno o ambos de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo bicíclico condensado están constituidos por un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente invención

están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)$alquilo, oxo y $-P(O)OR_2$, donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo está no sustituida y donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "arilalquenilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.

El término "arilalcoxi," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo alcoxi.

El término "arilalcoxialquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno,

dos o tres grupos arilalcoxi.

El término "arilalcoxialquilcarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilalcoxialquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "arilalcoxicarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilalcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "arilalquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo. La parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi y $-NR^cR^d$, estando el heterociclilo además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi y $-NR^xR^y$.

El término "arilalquilcarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "arilcarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "ariloxi," tal como se usa en la presente, se

refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "ariloxialquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos ariloxi.

El término "ariloxicarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo ariloxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "arilsulfonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo sulfonilo.

Los términos "Extremo" y "extremo" tal como se usan en la presente, se refieren al grupo que está colocado en el átomo de nitrógeno del anillo que contiene nitrógeno terminal, es decir, los anillos pirrolidona del compuesto de Fórmula (I). Se sobreentiende que "Extremo" o "extremo" pueden hacer referencia al reaccionante usado para unir el grupo al anillo que contiene nitrógeno terminal o al fragmento en el producto final, es decir, "Extremo-51" o "El fragmento Extremo-51 encontrado en el Ejemplo 5".

El término "carbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a -C(O)-.

El término "carboxi," tal como se usa en la presente, se refiere a $-CO_2H$.

El término "ciano," tal como se usa en la presente, se

refiere a -CN.

El término "cicloalquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonato saturado monocíclico que tiene de tres a siete átomos y ningún heteroátomo. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente invención están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro y $-NR^xR^y$, estando el arilo y el heterociclilo además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi y nitro.

El término "(cicloalquil)alquenilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo.

El término "(cicloalquil)alquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo. La parte alquilo del (cicloalquil)alquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxi y $-NR^cR^d$.

El término "cicloalquiloxi," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquiloxialquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquiloxi.

El término "cicloalquilsulfonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo sulfonilo.

El término "formilo," tal como se usa en la presente, se refiere a -CHO.

Los términos "halo" y "halógeno," tal como se usan en la presente, se refieren a F, Cl, Br o I.

El término "haloalcoxi," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalcoxicarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo haloalcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "haloalquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "heterociclilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro

heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cuatro miembros no tiene ningún doble enlace, el anillo de cinco miembros tiene de ninguno a dos dobles enlaces y los anillos se seis y siete miembros tienen de ninguno a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con otro grupo heterociclilo monocíclico o un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros; así como grupos bicíclicos con puente tales como 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oc-2-tilo y 2-azabiciclo[2.2.2]oc-3-tilo. Los grupos heterociclilo de la presente invención pueden estar unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno en el grupo. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oc-2-tilo, y 2-azabiciclo[2.2.2]oc-3-tilo. Los grupos heterociclilo de la presente invención están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo,

alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, $(NR^xR^y)$alquilo y oxo, donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo está no sustituida y donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "heterociclilalquenilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo.

El término "heterociclilalcoxi," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular principal a través de un grupo alcoxi.

El término "heterociclilalcoxicarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterociclilalcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "heterociclilalquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno,

dos o tres grupos heterociclilo. La parte alquilo del heterociclilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi y $-NR^cR^d$, estando el arilo además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi y $-NR^xR^y$.

El término "heterociclilalquilcarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterociclilalquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "heterociclilcarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "heterocicliloxi," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "heterocicliloxialquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterocicliloxi.

El término "heterocicliloxicarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterocicliloxi unido al resto de la molécula principal a través de un grupo

carbonilo.

El término "hidroxi," tal como se usa en la presente, se refiere a -OH.

El término "hidroxialquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxi.

El término "hidroxialquilcarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxialquilo unido al resto de la molécula principal a través de un grupo carbonilo.

El término "nitro," tal como se usa en la presente, se refiere a $-NO_2$.

El término "$-NR^aR^b$," tal como se usa en la presente, se refiere a dos grupos, $R^a$ y $R^b$, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. $R^a$ y $R^b$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquenilo y alquilo.

El término "$(NR^aR^b)$alquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^aR^b$.

El término "$(NR^aR^b)$carbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-NR^aR^b$ unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "$-NR^cR^d$," tal como se usa en la presente, se refiere a dos grupos, $R^c$ y $R^d$, que están unidos al resto

molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. $R^c$ y $R^d$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, $(NR^eR^f)$alquilo, $(NR^eR^f)$alquilcarbonilo, $(NR^eR^f)$carbonilo, $(NR^eR^f)$sulfonilo, -C(NCN)OR' y $-C(NCN)NR^xR^y$, donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido y donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con un grupo $-NR^eR^f$; y donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo,

haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "$(NR^cR^d)$alquenilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^cR^d$.

El término "$(NR^cR^d)$alquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^cR^d$. La parte alquilo del $(NR^cR^d)$alquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados de alcoxi, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfanilo, arilalcoxialquilcarbonilo, carboxi, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi y $(NR^eR^f)$carbonilo; estando el heterociclilo además opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "$(NR^cR^d)$carbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-NR^cR^d$ unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "$-NR^eR^f$," tal como se usa en la presente, se refiere a dos grupos, $R^e$ y $R^f$, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. $R^e$ y $R^f$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (ciclolalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterociclilalquilo no

sustituido, $(NR^xR^y)$alquilo y $(NR^xR^y)$carbonilo.

El término "$(NR^eR^f)$alquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^eR^f$.

El término "$(NR^eR^f)$alquilcarbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo $(NR^eR^f)$alquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "$(NR^eR^f)$carbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-NR^eR^f$ unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "$(NR^eR^f)$sulfonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-NR^eR^f$ unido al resto molecular principal a través de un grupo sulfonilo.

El término "$-NR^xR^y$," tal como se usa en la presente, se refiere a dos grupos, $R^x$ y $R^y$, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. $R^x$ y $R^y$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y $(NR^{x'}R^{y'})$carbonilo, seleccionándose $R^{x'}$ y $R^{y'}$ independientemente de hidrógeno y alquilo.

El término "$(NR^xR^y)$alquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^xR^y$.

El término "$(NR^xR^y)$carbonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-NR^xR^y$ unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "oxo," tal como se usa en la presente, se refiere a =O.

El término "espirociclilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un diradical alquileno, el cual tiene cada uno de sus extremos unido al mismo átomo de carbono del resto molecular principal formando un resto bicíclico.

El término "sulfonilo," tal como se usa en la presente, se refiere a $-SO_2-$.

El término "trialquilsililo," tal como se usa en la presente, se refiere a $-SiR_3$, siendo R alquilo. Los grupos R pueden ser iguales o distintos.

El término "trialquilsililalquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos trialquilsililo.

El término "trialquilsililalcoxi," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo trialquilsililalquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "trialquilsililalcoxialquilo," tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos trialquilsililalcoxi.

En los compuestos de la presente invención existen centros asimétricos. Estos centros están designados por los

símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Se sobreentiende que la descripción incluye todas las formas de isómeros estereoquímicos, o sus mezclas, que poseen la capacidad de inhibir NS5A. Se pueden preparar estereoisómeros individuales de compuestos por medio de síntesis a partir de materiales de partida disponibles de forma comercial que contienen centros quirales o preparando mezclas de productos enantioméricos seguido por separación tal como conversión a una mezcla de diastereoisómeros seguida por separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles de forma comercial o se pueden preparar o resolver por procesos conocidos en la técnica.

Ciertos compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría de torsión debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo, debida a impedimento estérico o tensión en el anillo, puede permitir la separación de diferentes confórmeros. La presente invención incluye cada uno de los isómeros conformacionales de estos compuestos y sus mezclas.

La expresión "compuestos de la presente invención" y

expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de Fórmula (I), y sus enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables. Igualmente, las referencias a intermedios pretenden incluir sus sales cuando el contexto así lo permita.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable," tal como se usa en la presente, representa sales o formas híbridas de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o en aceite, que son, dentro del alcance del criterio médico habitual, adecuados para usar en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación proporcionado con la relación beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para su uso deseado. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento final y purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato; digluconato, dibromhidrato, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-

hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproprionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos orgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Sales de adición de bases se pueden preparar durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternario no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas

útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Cuando es posible que, para uso en terapia, se pueden administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma de compuestos químicos en bruto, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz," tal como se usa en la presente, se refiere a la cantidad total de cada ingrediente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, por ejemplo, una reducción de la carga viral. Cuando se aplica a un ingrediente activo particular, administrado solo, la expresión se refiere al ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes que dan lugar a un efecto terapéutico, cuando se administran en combinación, en serie o de forma simultánea. Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son como se han descrito

antes. El(los) vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con el resto de ingredientes de la formulación y no sean perjudiciales a su receptor. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona también un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico habitual, adecuados para usar en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso deseado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. En una monoterapia para la prevención y tratamiento de enfermedad mediada por VHC son típicos niveles de dosis que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, con preferencia de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100

mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente invención. De forma típica, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día o, como alternativa, como una infusión continua. La administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del trastorno que se esté tratando, la intensidad del trastorno, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto empleado, la duración de la terapia y la edad, género, peso y estado del paciente. Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis, tal como se ha explicado en la presente, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo. La terapia se puede iniciar con pequeñas dosis sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. A continuación, se incrementa la dosis en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En general, el compuesto se administra de la forma más deseable en un nivel de concentración que por lo general proporcionará resultados antivirales eficaces sin causar ningún efecto secundario lesivo o perjudicial.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden

una combinación de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, ambos, el compuesto y el agente adicional están presentes normalmente en niveles de dosis de aproximadamente 10 a 150% y, más preferentemente de aproximadamente 10 a 80% de la dosis normalmente administrada en una pauta de monoterapia.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo inyección subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intravenosa o intradérmica o infusiones). Tales formulaciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, poniendo en contacto el ingrediente activo con el/los vehículo(s) o excipiente(s). Se prefieren la administración oral o la administración por inyección.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones aceite en agua o emulsiones agua en aceite.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un

comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable oral no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de igual modo tal como un carbohidrato comestible como por ejemplo almidón o manitol. También pueden estar presentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se elaboran preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito antes y llenando vainas de gelatina preformadas. Antes de la operación de llenado se pueden añadir a la mezcla de polvo deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido. También se puede añadir para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio.

Por otro lado, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla ligantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Ligantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas sintéticas y naturales, tales como goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y

similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, cloruro sódico y similares Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o briqueteando, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando en comprimidos. Una mezcla de polvo se preparar mezclando el compuesto triturado adecuado con un diluyente o base como se ha descrito antes y, opcionalmente, con un ligante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante como parafina, un acelerador de la reabsorción como sal cuaternaria y/o un agente de absorción como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular humectando con un ligante tal como sirope, pasta de almidón, goma arábiga, mucílago o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través e un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede hacer pasar a través de la máquina de comprimidos y el resultado es briquetas imperfectas que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir que se peguen a los troqueles formadores de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricante se comprime luego en

comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin llevarlos a las etapas de granulación o briqueteado. Se puede disponer un revestimiento protector opaco o transparente consistente en una capa de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y un revestimiento final de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir las diferentes dosis unitarias.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes o elixires se pueden preparar en forma de dosis unitaria de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isostearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes como esencia de menta piperita o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosis unitaria para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o retrasar la liberación como por ejemplo recubriendo o embebiendo un material en forma de partículas en polímeros,

cera o similares.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar también en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden liberar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármaco diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspartamidefenol o polietilenoxidepolilisina sustituida con restos palitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), polepsilon caprolactona, poli(ácido hidroxi butírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para

administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede liberarse del parche por iontoforesis como se describe de forma general en *Pharmaceutical Research* 1986, *3*(6), 318.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas de por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra en la forma en que se toma rape, es decir, por inhalación rápida a través de la vía nasal desde un recipiente de polvo mantenido próximo a la nariz. Formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como una pulverización nasal o como gotas nasales incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para

administración por inhalación incluyen polvos o vaporizaciones de partículas finas, que se pueden genera por diversos tipos de aerosoles a presión, nebulizadores o insufladores dosificadores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden preparar como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y sales que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado) que únicamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Se sobreentiende que además de los ingredientes citados de forma particular antes, las formulaciones pueden incluir

otros agentes convencionales en la técnica relacionados con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

El término "paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos.

El término "tratamiento" se refiere a: (i) prevenir la aparición de una enfermedad, trastorno o estado patológico en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o estado patológico pero al que todavía no se le ha diagnosticado que lo tiene; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, causando la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado patológico.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar con una ciclosporina, por ejemplo, ciclosporina A. Ciclosporina A ha demostrado ser activa contra el VHC en ensayos clínicos (*Hepatology* 2003, *38*, 1282; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, *313*, 42; *J. Gastroenterol.* 2003, *38*, 567).

La Tabla 1 siguiente enumera algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que se pueden administrar con los compuestos de esta invención. Los compuestos de la invención se pueden administrar con otros compuestos con actividad

anti-VHC en terapia de combinación, bien conjuntamente o por separado, o combinando los compuestos en una composición.

*Tabla 1*

| *Nombre comercial* | *Clase fisiológica* | *Tipo de Inhibidor o Diana* | *Empresa suministradora* |
|---|---|---|---|
| NIM811 | | Inhibidor de ciclofilina | Novartis |
| Zadaxina | | Inmunomodulador | Sciclone |
| Suvus | | Azul de metileno | Bioenvision |
| Actilon (CPG10101) | | Agonista de TLR9 | Coley |
| Batabulina (T67) | Anticanceroso | Inhibidor de β-tubulina | Tularik Inc., South San Francisco, CA |
| ISIS 14803 | Antivírico | Antisentido | ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., New York, NY |
| Summetrel | Antivírico | Antivírico | Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA |
| GS-9132 (ACH-806) | Antivírico | Inhibidor de VHC | Achillion / Gilead |
| Compuestos de pirazolopirimidina y sales del documento WO-2005047288 26 de mayo de 2005 | Antivírico | Inhibidores de VHC | Arrow Therapeutics Ltd. |

| *Nombre comercial* | *Clase fisiológica* | *Tipo de Inhibidor o Diana* | *Empresa suministradora* |
|---|---|---|---|
| Levovirina | Antivírico | Inhibidor de IMPDH | Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA |
| Merimepodib (VX-497) | Antivírico | Inhibidor de IMPDH | Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA |
| XTL-6865 (XTL-002) | Antivírico | Anticuerpo monoclonal | XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel |
| Telaprevir (VX-950, LY-570310) | Antivírico | Inhibidor de serina proteasa de NS3 | Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN |
| HCV-796 | Antivírico | Inhibidor de replicasa de NS5B | Wyeth / Viropharma |
| NM-283 | Antivírico | Inhibidor de replicasa de NS5B | Idenix / Novartis |
| GL-59728 | Antivírico | Inhibidor de replicasa de NS5B | Gene Labs / Novartis |
| GL-60667 | Antivírico | Inhibidor de replicasa de NS5B | Gene Labs / Novartis |
| 2'C MeA | Antivírico | Inhibidor de replicasa de NS5B | Gilead |
| PSI 6130 | Antivírico | Inhibidor de replicasa de NS5B | Roche |

| *Nombre comercial* | *Clase fisiológica* | *Tipo de Inhibidor o Diana* | *Empresa suministradora* |
|---|---|---|---|
| R1626 | Antivírico | Inhibidor de replicasa de NS5B | Roche |
| 2'C Metil adenosina | Antivírico | Inhibidor de replicasa de NS5B | Merck |
| JTK-003 | Antivírico | Inhibidor de RdRp | Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón |
| Levovirina | Antivírico | Ribavirina | ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA |
| Ribavirina | Antivírico | Ribavirina | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| Viramidina | Antivírico | Profármaco de Ribavirina | Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA |
| Heptazima | Antivírico | Ribozima | Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO |
| BILN-2061 | Antivírico | Inhibidor de serina proteasa | Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania |
| SCH 503034 | Antivírico | Inhibidor de serina proteasa | Schering Plough |
| Zadazim | Modulador inmune | Modulador inmune | SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA |

| *Nombre comercial* | *Clase fisiológica* | *Tipo de Inhibidor o Diana* | *Empresa suministradora* |
|---|---|---|---|
| Ceplene | Inmunomodulador | Modulador inmune | Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA |
| CellCept | Inmunosupresor | Inmunosupresor de IgG de VHC | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza |
| Civacir | Inmunosupresor | Inmunosupresor de IgG de VHC | Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL |
| Albuferon - α | Interferón | albumina IFN-α2b | Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD |
| Infergen A | Interferón | IFN alfacon-1 | InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA |
| Omega IFN | Interferón | IFN-ω | Intarcia Therapeutics |
| IFN-β y EMZ701 | Interferón | IFN-β y EMZ701 | Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada |
| Rebif | Interferón | IFN-β1a | Serono, Ginebra, Suiza |
| Roferon A | Interferón | IFN-α2a | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza |
| Intron A | Interferón | IFN-α2b | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |

| *Nombre comercial* | *Clase fisiológica* | *Tipo de Inhibidor o Diana* | *Empresa suministradora* |
|---|---|---|---|
| Intron A y Zadaxina | Interferón | IFN-α2b/α1-timosina | RegeneRx Biopharmiceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA |
| Rebetron | Interferón | IFN-α2b/ribavirina | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| Actimmune | Interferón | INF-γ | InterMune Inc., Brisbane, CA |
| Interferón-β | Interferón | Interferón-β-1a | Serono |
| Multiferon | Interferón | IFN de acción prolongada | Viragen/Valentis |
| Wellferon | Interferón | IFN-αn1 linfoblastoide | GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK |
| Omniferon | Interferón | IFN-α natural | Viragen Inc., Plantation, FL |
| Pegasys | Interferón | IFN-α2a PEGilado | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza |
| Pegasys y Ceplene | Interferón | IFN-α2a PEGilado/ Modulador inmune | Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA |
| Pegasys y Ribavirin | Interferón | IFN-α2a PEGilado /ribavirina | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza |
| PEG-Intron | Interferón | IFN-α2b PEGilado | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |

| *Nombre comercial* | *Clase fisiológica* | *Tipo de Inhibidor o Diana* | *Empresa suministradora* |
|---|---|---|---|
| PEG-Intron / Ribavirin | Interferón | IFN-α2b PEGilado /ribavirina | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| IP-501 | Protector hepático | Antifibrótico | Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA |
| IDN-6556 | Protector hepático | Inhibidor de caspasa | Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA |
| ITMN-191 (R-7227) | Antivírico | Inhibidor de serina proteasa | InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA |
| GL-59728 | Antivírico | Inhibidor de replicasa de NS5B | Genelabs |
| ANA-971 | Antivírico | Agonista de TLR-7 | Anadys |

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser instrumentos a la hora de proporcionar herramientas de investigación para diseñar ensayos de replicación viral, validación de sistemas de ensayos animales y estudios de biología estructural para mejorar aun más el conocimiento de los mecanismos de enfermedad del VHC. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión

de otros compuestos antivíricos, por ejemplo, por inhibición competitiva.

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir contaminación viral de materiales y por tanto reducir el riesgo de infección viral de laboratorio o personal médico o pacientes que entren en contacto con tales materiales, por ejemplo, sangre, tejidos, instrumental y prendas quirúrgicas, instrumental y prendas de laboratorio, y aparatos y materiales para la extracción o transfusión de sangre.

Esta invención pretende incluir compuestos que tienen la Fórmula (I) cuando se preparan por procedimientos de síntesis o por procedimientos metabólicos que incluyen los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procedimientos que se producen *in vitro*.

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo en particular en los esquemas de reacción ilustrativos y ejemplos siguientes, son bien conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes: HATU para hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; $NH_4OAc$ para acetato amónico; Boc o BOC para terc-butoxicarbonilo; NBS para N-bromosuccinimida; TFA para ácido trifluoracético; MeOH para metanol; DMSO para dimetilsulfóxido; THF para tetrahidrofurano; TA para

temperatura ambiente; $t_R$ para tiempo de retención; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; EDCI para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; DEA para dietilamina; DBU para 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno; t-$Bu_3P$ para tri-*terc*-butilfosfina; HMDS para hexametildisilazida; DMF para N,N-dimetilformamida; EtOAc o EtOAC para acetato de etilo; $Me_2S$ para dimetilsulfuro; $Et_3N$ o TEA para trietilamina; LiHMDS para hexametildisilazida de litio; DIBAL para hidruro de diisobutil aluminio; TBDMSCl para cloruro de terc-butildimetilsililo; iPrOH para alcohol isopropílico; Cbz para carbobenciloxi; $iPr_2EtN$ o DIPEA o DIEA para diisopropiletilamina; BnBr para bromuro de bencilo; KOAc para acetato potásico; CAN para nitrato cérico amónico; SEM-Cl para cloruro de (trimetilsilil)etoximetilo; $Me_2NH$ para dimetilamina; TMS para trimetilsililo; OAc para acetato; $PPh_3$ para trifenilfosfina; MeI para yoduro de metilo; MeCN para acetonitrilo; n-BuLi para n-butil litio; y TBDMSOTf para triflato de *terc*-butildimetilsililo.

Los compuestos y procedimientos de la presente invención se comprenderán mejor en relación con los siguientes esquemas de reacción de síntesis que ilustran los procedimientos por medio de los cuales se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida se pueden obtener de suministradores

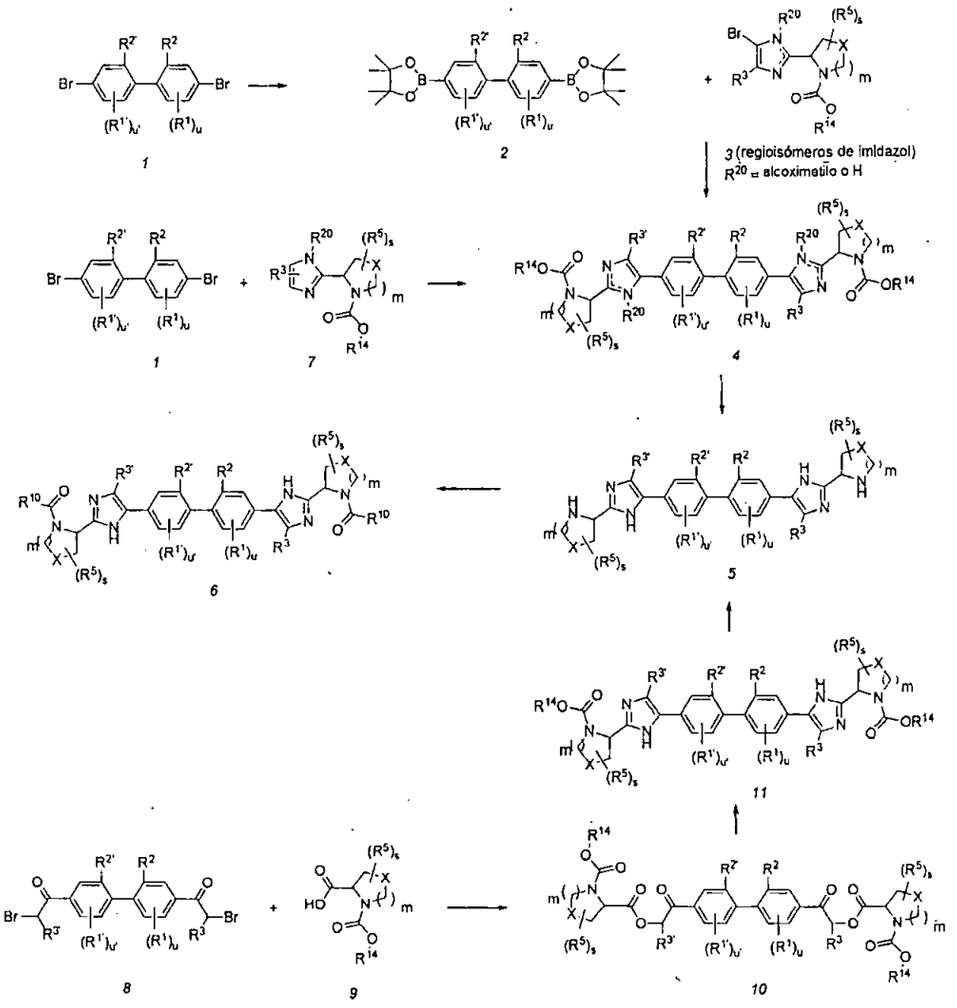
comerciales o prepararse por procedimientos de la bibliografía bien conocidos por los expertos en la técnica. Será fácilmente evidente para un experto en la técnica que los compuestos definidos antes se pueden sintetizar por sustitución de los reaccionantes y agentes apropiados en las síntesis mostradas a continuación. También será evidente para un experto en la técnica que las etapas de protección y desprotección selectiva, además del orden de las propias etapas, se pueden llevar a cabo en un orden variable, dependiendo de la naturaleza de las variables para completar con éxito las síntesis siguientes. Las variables son como se han definido antes a no ser que de indique de otro modo más adelante.

Esquema de reacción 1:

El dibromuro *1* puede elaborarse para dar el éster de boronato *2* y después acoplarse con bromoimidazol *3* usando condiciones de acoplamiento de Suzuki-Miayura (*Journal of Organic Chemistry* 1995, *60*, 7508; *Angew Chem. Int. Ed. Engl* 2001, 40, 4544, o variaciones del mismo). Debe apreciarse que el análogo de ácido bórico de *2* puede usarse en lugar del éster, y que el imidazol *3* puede emplearse como una mezcla de regioisómeros, en relación con la posición de $R^{20}$, y no tiene importancia para la salida final de la ruta sintética. La desprotección del grupo pirrolidina de *4*, en el caso en el que $R^{14}$ = *t*-

butilo, puede realizarse por tratamiento con un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético. La acilación de *5* puede realizarse en condiciones de acilación convencionales. A este respecto, puede usarse un reactivo de acoplamiento tal como HATU junto con una base de amina tal como base de Hunig. Como alternativa, puede hacerse reaccionar *5* con un isocianato o un cloruro de carbamoílo para proporcionar compuestos de fórmula *6* en la que $R^{10}$ es una amina. La pirrolidina *5* también puede hacerse reaccionar con cloroformiatos para producir *6* donde $R^{10}$ es un alcohol.

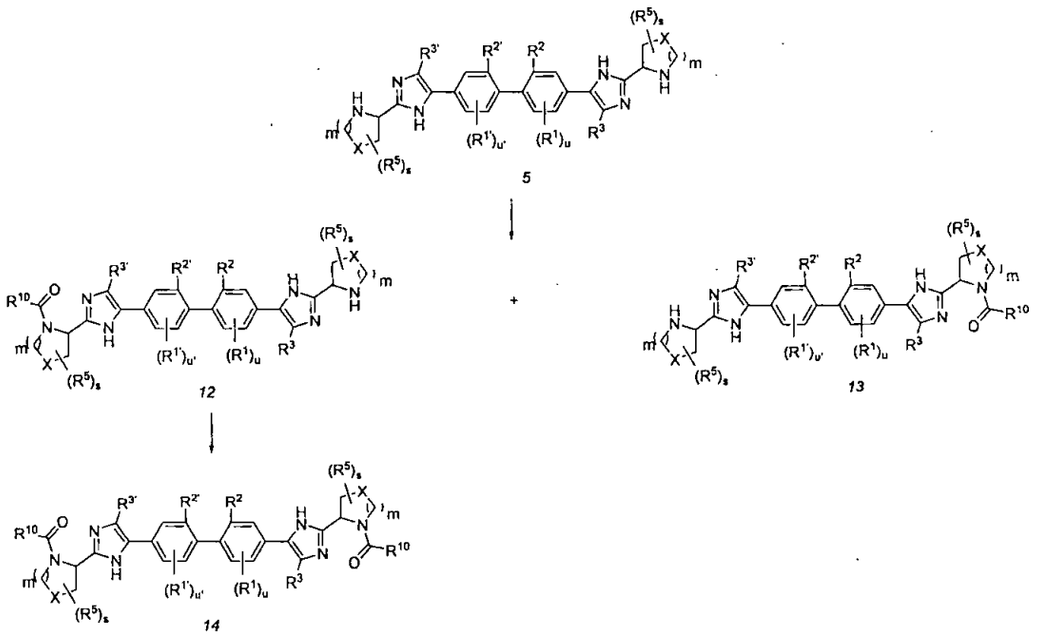
Los intermedios *4* también pueden prepararse a través de una ruta alternativa. El acoplamiento del bromuro *1* con el imidazol *7* en condiciones de sustitución aromática electrófila asistida con paladio puede producir *4* (*Org. Let.* 2003, 5, 4835). La alquilación del ceto-bromuro *8* con el ácido apropiadamente sustituido *9* puede producir el cetoéster *10*, que puede ciclarse para dar el imidazol *11* por reacción con $NH_4OAc$ en disolventes tales como tolueno, en condiciones térmicas o de calentamiento con microondas. La conversión de *11* en *5* se realiza de manera análoga a los procedimientos usados para preparar *5* a partir de *4*.



Esquema de reacción 2:

La pirrolidina *5* puede convertirse en una mezcla de amidas separables *12* y *13*, usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales tales como HATU con una amina base, tal como base de Hunig. Empleando las mismas condiciones de acoplamiento, cualquiera de los productos mono-derivatizados (*12* ó *13*) puede convertirse en *14*, donde los grupos $R^{10}$ en los dos restos pirrolidina pueden ser iguales o diferentes. En

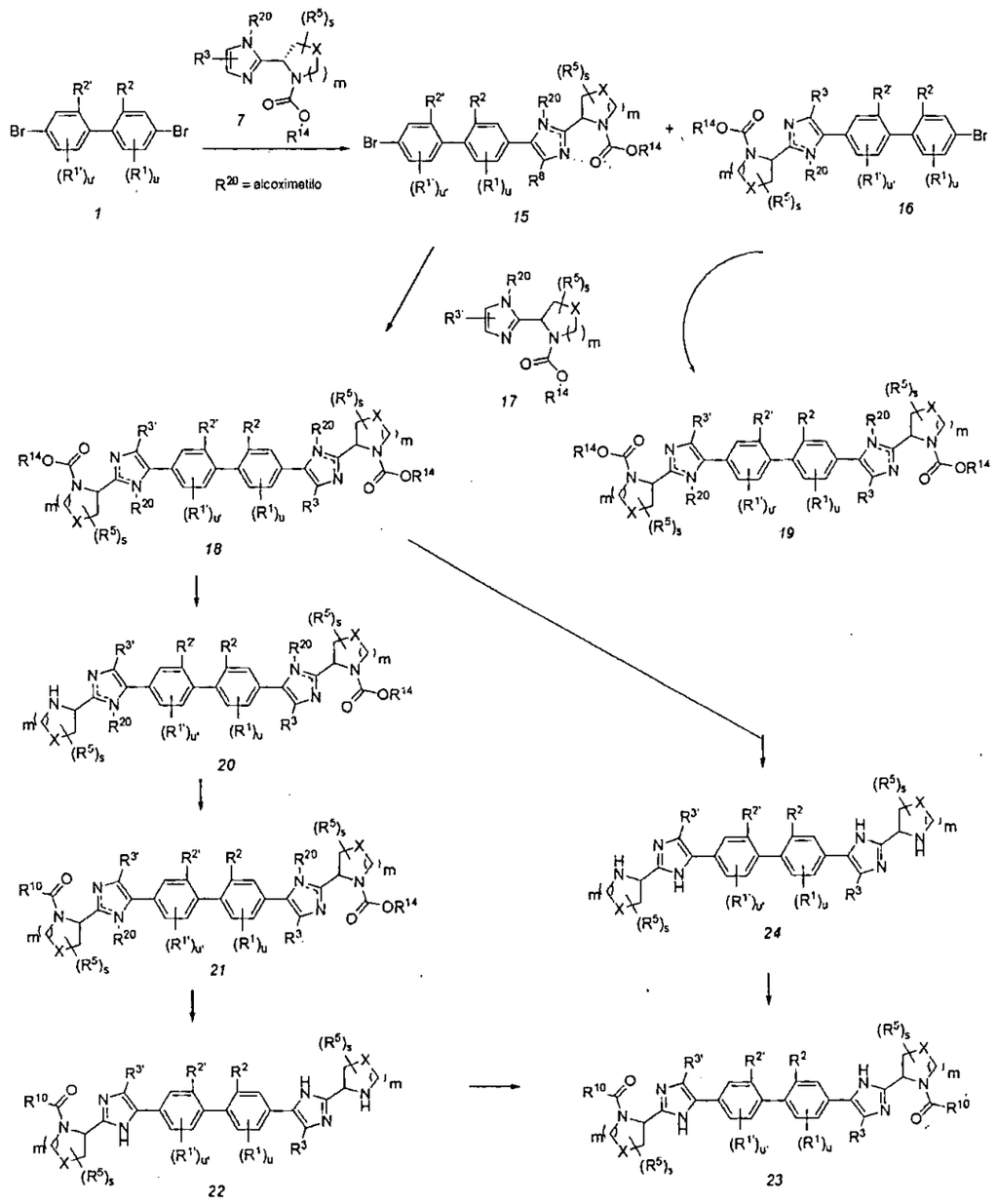
caso de que los dos grupos $R^{10}$ de *14* sean iguales, será idéntico a *6*.



Esquema de reacción 3:

Pueden sintetizarse compuestos tales como *18* (o su regioisómero *19*) a partir del dibromuro *1* por integración de las dos imidazopirrolidinas *7* y *17* de una manera secuencial con una reacción de sustitución aromática electrófila asistida con paladio. Es evidente para un especialista en la técnica que los productos monoacoplados *15* y *16* pueden necesitar separarse antes de proceder con la segunda etapa de acoplamiento. La mono-desprotección del resto pirrolidina de *18* puede realizarse cuando los dos grupos $R^{14}$ son diferentes. Cuando un $R^{14}$ = bencilo, y el otro $R^{14}$ = *t*-butilo, la terapia con condiciones hidrogenolíticas

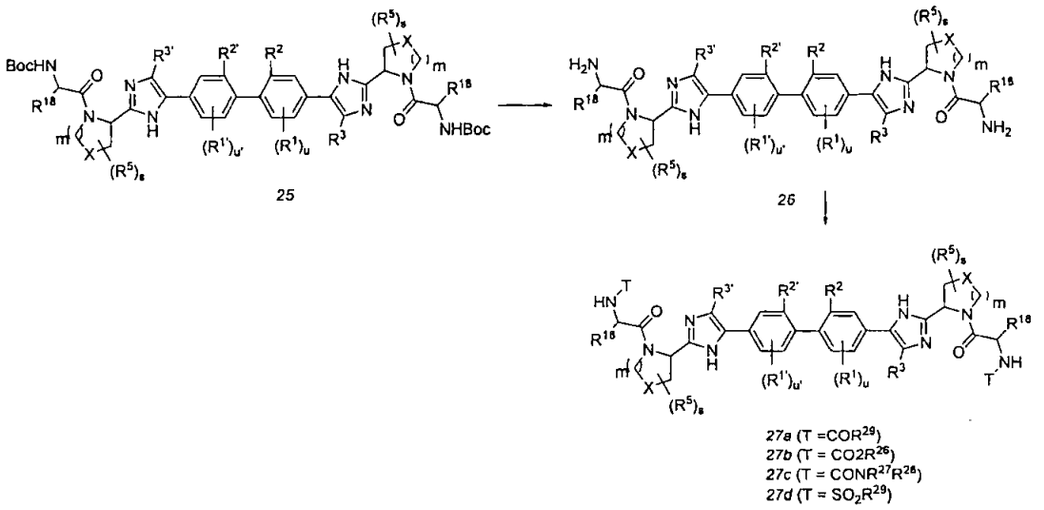
produce *20*. Por ejemplo, puede usarse catalizador de Pd/C en presencia de gas hidrógeno y una base tal como carbonato potásico. La acilación de *20* puede realizarse en condiciones de acilación convencionales. A este respecto, puede usarse un reactivo de acoplamiento tal como HATU junto con una amina base tal como base de Hunig. Como alternativa, puede hacerse reaccionar *20* con un isocianato, cloruro de carbamoílo o un cloroformiato para proporcionar compuestos de fórmula *21* en la que $R^{10}$ es una amina o un alcohol. La desprotección adicional de *21* puede realizarse por tratamiento con un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético. Pueden usarse condiciones convencionales análogas a las usadas para convertir *20* en *21*, para preparar *23* a partir de *22*. En otra modalidad en la que cada $R^{14}$ = *t*-Bu, la conversión directa de *18* en *24* puede realizarse por tratamiento con un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético. La conversión de *24* en *23* se realiza de manera análoga a los procedimientos usados para preparar *23* a partir de *22*. En este caso, sin embargo, los extremos de *23* serán idénticos. Es evidente para un especialista en la técnica que el compuesto *19* también puede elaborarse por una ruta similar a la descrita para *18* para preparar los productos finales regioisoméricos correspondientes.



Esquema de reacción 4:

El compuesto *25* (*25* = *6* (Esquema de reacción 1) en el que cada $R^{10}$ es -CH(NHBoc)$R^{18}$) puede convertirse en *26* por tratamiento con un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético. La amina *26* puede acilarse en condiciones

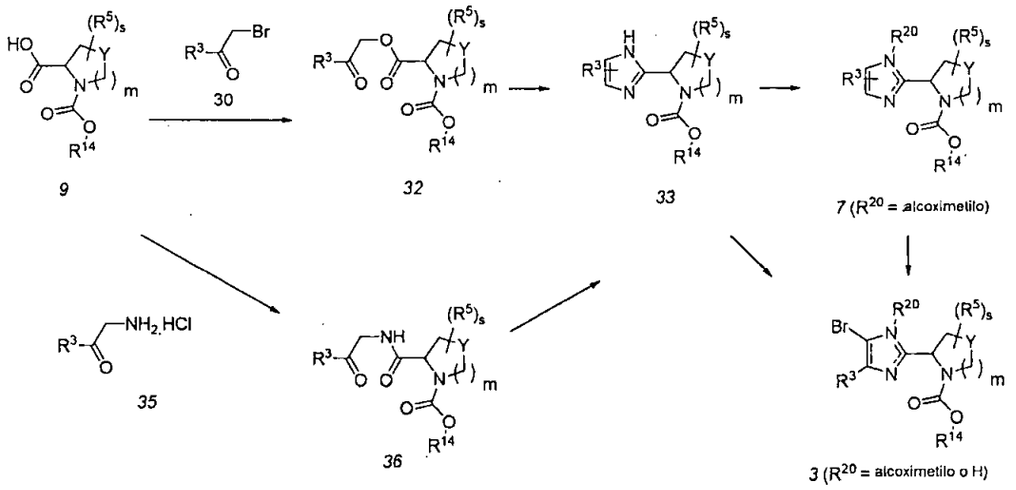
de acoplamiento tales como HATU/base de Hunig para producir la amida *27a*. La terapia de la amina *26* con cloroformiato, isocianato o cloruro de carbamoílo apropiado, o cloruro de sulfonilo, produce los compuestos *27b*, *27c* o *27d*, respectivamente.




Esquema de reacción 5:

Los materiales de partida requeridos para las secuencias sintéticas representadas en los esquemas de reacción 1-4 pueden prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos. El intermedio clave *33* se prepara a partir de la ceto-amida *36* o el ceto-éster *32* por calentamiento con acetato de amonio en condiciones térmicas o de microondas. La ceto-amida *36* puede prepararse a partir de *35* por condensación con un aminoácido cíclico o acíclico apropiado en condiciones convencionales de formación de amida. El bromuro *30* puede convertirse en *32* por reacción con un

aminoácido N-protegido cíclico o acíclico apropiado en presencia de una base tal como base de Hunig. La bromación de *33* (o su derivado protegido con alcoxi metilo *7*) con una fuente de ión bromonio, tal como bromo o NBS, da como resultado la formación de *3*. Un caso especial del imidazol *33* (en el que $R^3$ = H) puede prepararse a partir de aminoácidos *N*-protegidos apropiadamente sustituidos por reacción con glioxal en una solución metanólica de hidróxido de amonio.



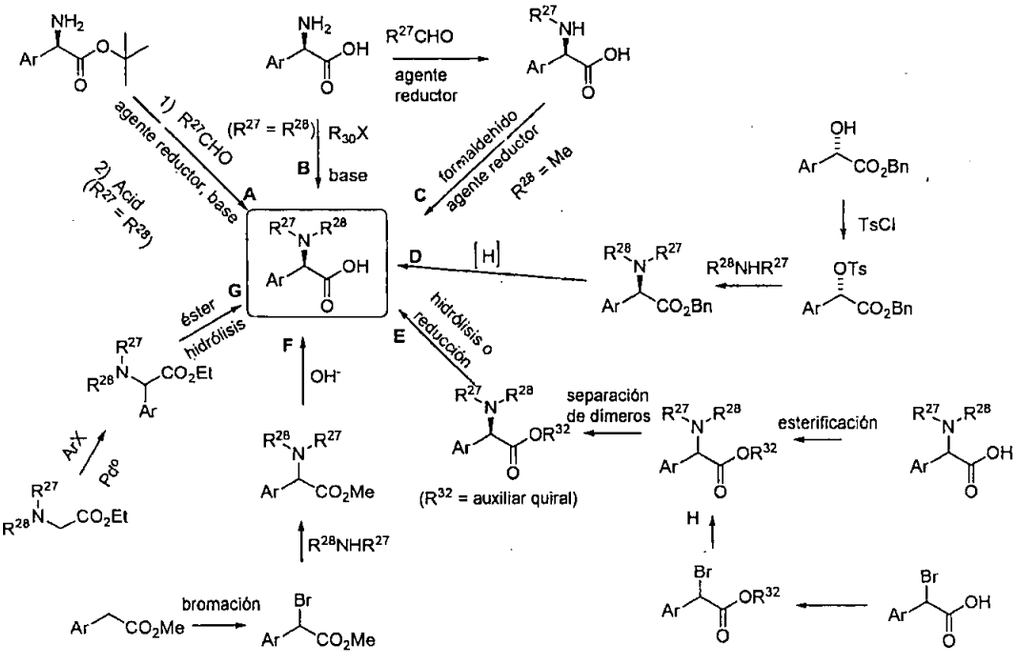

Esquema de reacción 6:

Pueden prepararse derivados de fenilglicina sustituidos por varios procedimientos que se ejemplifican a continuación. Puede alquilarse de forma reductora éster *t*-butílico de fenilglicina (ruta A) con un aldehído apropiado y un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico en medio ácido. La hidrólisis del éster *t*-butílico puede realizarse con un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético. Como

alternativa, puede alquilarse fenilglicina con un haluro de alquilo tal como yoduro de etilo y una base tal como bicarbonato sódico o carbonato potásico (ruta B). La ruta C ilustra la alquilación reductora de fenilglicina como en la ruta A seguido de una segunda alquilación reductora con un aldehído alternativo tal como formaldehído en presencia de un agente reductor y ácido. La ruta D ilustra la síntesis de fenilglicinas sustituidas a través de análogos de ácido mandélico correspondientes. La conversión del alcohol secundario en un grupo saliente competente puede realizarse con cloruro de *p*-toluenosulfonilo. El desplazamiento del grupo tosilato con una amina apropiada seguido de retirada reductora del éster bencílico puede proporcionar derivados de fenilglicina sustituidos. En la ruta E, un derivado de fenilglicina racémico sustituido se resuelve por esterificación con un auxiliar quiral enantioméricamente puro tal como, pero sin limitación, (+)-1-feniletanol, (-)-1-feniletanol, una oxazolidinona de Evan, o pantolactona enantioméricamente pura. La separación de los diastereómeros se realiza por cromatografía (gel de sílice, HPLC, cristalización, etc) seguido de retirada del auxiliar quiral, proporcionando derivados de fenilglicina enantioméricamente puros. La ruta H ilustra una secuencia sintética que se cruza con la ruta E donde el auxiliar quiral mencionado anteriormente se instala antes de la adición de la amina.

Como alternativa, un éster de un ácido arilacético puede bromarse con una fuente de ión bromonio tal como bromo, *N*-bromosuccinimida o $CBr_4$. El bromuro bencílico resultante puede desplazarse con varias aminas mono- o di-sustituidas en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o base de Hunig. La hidrólisis del éster metílico por tratamiento con hidróxido de litio a baja temperatura o HCl 6 N a temperatura elevada proporciona los derivados de fenilglicina sustituidos. Otro procedimiento se muestra en la ruta G. Los análogos de glicina pueden derivatizarse con una diversidad de haluros de arilo en presencia de una fuente de paladio (0) tal como *bis*(tributilfosfina)paladio y una base tal como fosfato potásico. Después, el éster resultante puede hidrolizarse por tratamiento con una base o ácido. Debe entenderse que existen en la técnica otros procedimientos bien conocidos para preparar derivados de fenilglicina y pueden enmendarse para proporcionar los compuestos deseados en esta descripción. También debe entenderse que los derivados de fenilglicina finales pueden purificarse para alcanzar una pureza enantiomérica mayor del 98% de ee por HPLC preparativa usando, por ejemplo, una columna quiral. Es evidente para un especialista en la técnica que las características descritas para la síntesis de derivados de glicina aromáticos pueden aplicarse igualmente a al síntesis de derivados de glicina

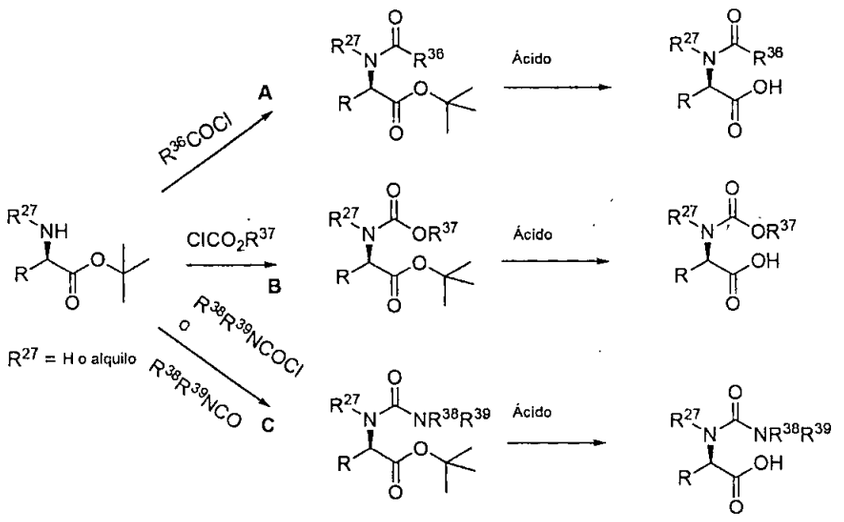
que no contienen ningún grupo aromático en C-2.




Esquema de reacción 7:

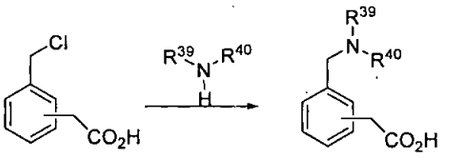
En otra modalidad de la presente invención, pueden prepararse derivados de glicina acilados como se ilustra a continuación. Los derivados de glicina en los que el ácido carboxílico está protegido en forma de un éter fácilmente retirable pueden acilarse con un cloruro de ácido en presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar las amidas correspondientes (ruta A). La ruta B ilustra la acilación del derivado de glicina de partida con un cloroformiato apropiado mientras que la ruta C muestra la reacción con un isocianato o cloruro de carbamoílo apropiado. Cada uno de los tres intermedios mostrados en las rutas A - C puede protegerse por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica

(es decir, la terapia del éster *t*-butílico con una base fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético).




Esquema de reacción 8

Pueden prepararse ácidos fenilacéticos sustituidos con amino por tratamiento de un ácido clorometilfenilacético con un exceso de una amina.



*Condiciones de análisis de compuestos*

La determinación de la pureza y el análisis de masas de baja resolución se realizaron en un sistema Shimadzu LC acoplado con un sistema Waters Micromass ZQ MS. Debe apreciarse que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre máquinas. Las condiciones de LC empleadas en la determinación de los tiempos de retención (TR) fueron:

*Condición 1*

Columna = Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

*Condición 2*

Columna = Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

*Condición 3*

Columna = HPLC XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

*Condición M1*

Columna: Luna 4,6 x 50 mm S10

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Disolvente A: = $H_2O$ al 95%:$CH_3CN$ al 5%, 10 mm de acetato de amonio

Disolvente B: = $H_2O$ al 5%:$CH_3CN$ al 95%; 10 mm de acetato de amonio

*Síntesis de extremos comunes*

Condiciones de LC adicionales aplicables a la sección actual, a menos que se indique lo contrario.

*Cond.-MS-W1*

Columna = XTERRA 3,0 x 50 mm S7

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B= TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

*Cond.-MS-W2*

Columna = XTERRA 3,0 x 50 mm S7

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B= TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

*Cond.-MS-W5*

Columna = XTERRA 3,0 x 50 mm S7

% de B de partida = 0

% de B final = 30

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B= TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

*Cond.-D1*

Columna = XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B= TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

*Cond.-D2*

Columna = Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

*Cond.-M3*

Columna = XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7

% de B de partida = 0

% de B final = 40

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

Condición I

Columna = Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

Condición II

Columna = Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

Condición III

Columna = XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

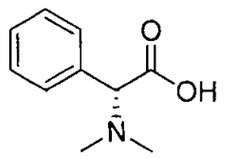
Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/$H_2O$ al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/$H_2O$ al 10%

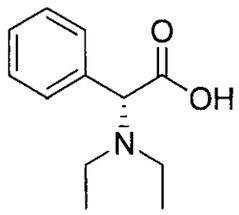
*Extremo-1*




Una suspensión de Pd al 10%/C (2,0 g) en metanol (10 ml) se añadió a una mezcla de (*R*)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml de una solución al 37% en agua), HCl 1 N (30 ml) y metanol (30 ml) y se expuso a $H_2$ (413,68 kPa (60 psi)) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recristalizó en isopropanol, proporcionando la sal HCl del Extremo-1 en forma de una aguja de color blanco (4,0 g). Rotación óptica: -117,1° [c = 9,95 mg/ml en $H_2O$; $\lambda$= 589 nm]. RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$= 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 7,43-7,34

(m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); LC (Cond. I): TR = 0,25; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180,10; encontrado 180,17; EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180,1025; encontrado 180,1017.

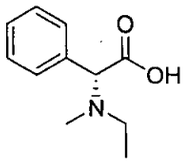
*Extremo-2*




Se añadió en porciones $NaBH_3CN$ (6,22 g, 94 mmol) durante unos minutos a una mezcla enfriada (hielo/agua) de (*R*)-2-Fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y metanol (100 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió gota a gota acetaldehído (10 ml) durante 10 minutos y la agitación se continuó a la misma temperatura fría durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante ~6,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo con un baño de hielo-agua, se trató con agua (3 ml) y después se inactivó con la adición gota a gota de HCl concentrado durante ~ 45 minutos hasta que el pH de la mezcla fue de ~ 1,5 - 2,0. El baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó mientras se añadía HCl concentrado con el fin de mantener el pH de la mezcla a aproximadamente 1,5-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró para retirar la suspensión de color blanco y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se

recristalizó en etanol para producir la sal HCl del Extremo-2 en forma de un sólido de color blanco brillante en dos extracciones (extracción-1: 4,16 g; extracción-2: 2,19 g). RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, $\delta$= 2,5 ppm, 400 MHz): 10,44 (1,00, s a, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,15 (m a, 2H), 2,98 (m a, 2H), 1,20 (s a ap., 6H). Extracción-1: $[\alpha]^{25}$ -102,21° (c = 0,357, $H_2O$); extracción-2: $[\alpha]^{25}$ -99,7° (c = 0,357, $H_2O$). LC (Cond. I): TR = 0,43 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{18}NO_2$: 208,13; encontrado 208,26.

*Extremo-3*

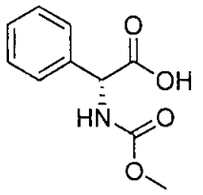



Se añadieron secuencialmente acetaldehído (5,0 ml, 89,1 mmol) y una suspensión de Pd al 10%/C (720 mg) en metanol/$H_2O$ (4 ml/1 ml) a una mezcla enfriada (~ 15°C) de (*R*)-2-fenilglicina (3,096 g, 20,48 mmol), HCl 1 N (30 ml) y metanol (40 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en un globo de $H_2$ durante 17 horas. Se añadió más acetaldehído (10 ml, 178,2 mmol) y la agitación se continuó en atmósfera de $H_2$ durante 24 horas [Nota: el suministro de $H_2$ se recargó según era necesario a lo largo de la reacción]. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recristalizó en

isopropanol, proporcionando la sal HCl de ácido (*R*)-2-(etilamino)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco brillante (2,846 g). RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ= 2,5 ppm, 400 MHz): δ 14,15 (s a, 1H), 9,55 (s a, 2H), 7,55-7,48 (m, 5H), 2,88 (m a, 1H), 2,73 (m a, 1H), 1,20 (t ap., J = 7,2, 3H). LC (Cond. I): TR = 0,39 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$: 180,10; encontrado 180,18.

Una suspensión de Pd al 10%/C (536 mg) en metanol/$H_2O$ (3 ml/1 ml) se añadió a una mezcla de ácido (*R*)-2-(etilamino)-2-fenilacético/HCl (1,492 g, 6,918 mmol), formaldehído (20 ml de una solución al 37% en agua), HCl 1 N (20 ml) y metanol (23 ml). La mezcla de reacción se agitó en un globo de $H_2$ durante ~72 horas, donde el suministro de $H_2$ se recargó según fue necesario. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recristalizó en isopropanol (50 ml), proporcionando la sal HCl del Extremo-3 en forma de un sólido de color blanco (985 mg). RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 10,48 (s a, 1H), 7,59-7,51 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 3,08 (s a ap., 2H), 2,65 (s a, 3H), 1,24 (m a, 3H). LC (Cond. I): TR = 0,39 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,12; encontrado 194,18; EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,1180; encontrado 194,1181.

*Extremo-4*

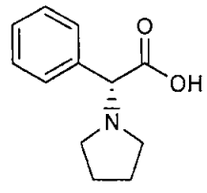


Se añadió gota a gota $ClCO_2Me$ (3,2 ml, 41,4 mmol) a una semi-solución enfriada (hielo/agua) THF (410 ml) de 2-amino-2-fenilacetato de (*R*)-*terc*-butilo/HCl (9,877 g, 40,52 mmol) y diisopropiletilamina (14,2 ml, 81,52 mmol) durante 6 min y se agitó a una temperatura similar durante 5,5 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (25 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El aceite incoloro resultante se trituró en hexanos, se filtró y se lavó con hexanos (100 ml), proporcionando 2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetato de (*R*)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (7,7 g). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,98 (d, J = 8,0, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 5,09 (d, J = 8, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). LC (Cond. I): TR = 1,53 min; índice de homogeneidad ~90%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{19}NNaO_4$: 288,12; encontrado 288,15.

Se añadió gota a gota TFA (16 ml) a una solución enfriada (hielo/agua) en $CH_2Cl_2$ (160 ml) del producto anterior

durante 7 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Como aún no se había completado la desprotección, se añadió una cantidad adicional de TFA (1,0 ml) y la agitación se continuó durante 2 horas más. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo oleoso resultante se trató con éter dietílico (15 ml) y hexanos (12 ml), proporcionando un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico/hexanos (proporción ~1:3; 30 ml) y se secó al vacío, proporcionando el Extremo-4 en forma de un sólido de color blanco esponjoso (5,57 g). Rotación óptica: -176,9° [c = 3,7 mg/ml en $H_2O$; $\lambda$= 589 nm]. RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz): $\delta$ 12,84 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 8,3, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 5,14 (d, J = 8,3, 1H), 3,55 (s, 3H). LC (Cond. I): TR = 1,01 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210,08; encontrado 210,17; EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210,0766; encontrado 210,0756.

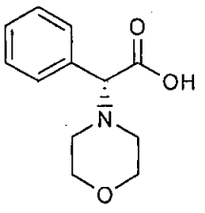
*Extremo-5*




Una mezcla de (*R*)-2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) y $Na_2CO_3$ (2,10 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a 100°C durante 21 horas. La

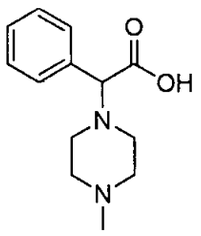
mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol, se acidificó con HCl 1 N a pH 3-4, y el componente volátil se retiró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA), proporcionando la sal TFA del Extremo-5 en forma de una espuma semi-viscosa de color blanco (1,0 g). RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5, 500 MHz) δ 10,68 (s a, 1H), 7,51 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,34 (s a ap., 2H), 3,05 (s a ap., 2H), 1,95 (s a ap., 4H); TR = 0,30 minutos (Cond. I); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$: 206,12; encontrado 206,25.

*Extremo-6*




La sal TFA de Extremo-6 se sintetizó a partir de (R)-2-fenilglicina y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano usando el procedimiento de la preparación del Extremo-5. RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,20 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s a ap., 4H), 3,08 (s a ap., 2H), 2,81 (s a ap., 2H); TR = 0,32 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222,11; encontrado 222,20; EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222,1130; encontrado 222,1121.

*Extremo-7*



extremo-7a: enantiómero-1
extremo-7b: enantiómero-2

Una solución en $CH_2Cl_2$ (200 ml) de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada (-5°C) en $CH_2Cl_2$ (200 ml) de 2-hidroxi-2-fenilacetato de (*S*)-bencilo (10,0 g, 41,3 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), mientras se mantenía la temperatura entre -5°C y 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 9 horas y después se almacenó en un congelador (-25°C) durante 14 horas. Se dejó descongelar hasta que se derritió a temperatura ambiente, se lavó con agua (200 ml), HCl 1 N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo en forma de un aceite viscoso que solidificó después de un periodo de reposo (16,5 g). La integridad quiral del producto no se comprobó y ese producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5, 500 MHz) $\delta$ 7,78 (d, J = 8,6, 2H), 7,43-7,29 (m, 10H), 7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (d, J = 12,5, 1H), 5,10 (d, J = 12,5, 1H), 2,39 (s, 3H). TR = 3,00

(Cond. III); índice de homogeneidad >90%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{22}H_{20}NaO_5S$: 419,09; encontrado 419,04.

Una solución en THF (75 ml) de 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo (6,0 g, 15,1 mmol), 1-metilpiperazina (3,36 ml, 30,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol) se calentó a 65°C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo), proporcionando 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo en forma de un aceite viscoso de color anaranjado-pardo (4,56 g). El análisis por HPLC quiral (Chiralcel OD-H) indicó que la muestra era una mezcla de enantiómeros en una proporción 38,2 a 58,7. La separación de los enantiómeros se realizó como se indica a continuación: el producto se disolvió en 120 ml de etanol/heptano (1:1) y se inyectó (5 ml/inyección) sobre una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 5 cm de DI x 50 cm de L, 20 □m) eluyendo con 85:15 de Heptano/etanol a 75 ml/min, y se controló a 220 nm. El enantiómero-1 (1,474 g) y el enantiómero-2 (2,2149 g) se recuperaron en forma de un aceite viscoso. RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, $\delta$ = 7,26, 500 MHz) 7,44-7,40 (m,

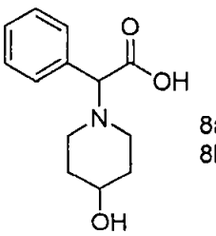
2H), 7,33-7,24 (m, 6H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,13 (d, J = 12,5, 1H), 5,08 (d, J = 12,5, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,65-2,38 (s a ap., 8H), 2,25 (s, 3H). TR = 2,10 (Cond. III); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{20}H_{25}N_2O_2$: 325,19; encontrado 325,20.

Una solución en metanol (10 ml) de cualquier enantiómero de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo (1,0 g, 3,1 mmol) se añadió a una suspensión de Pd al 10%/C (120 mg) en metanol (5,0 ml). La mezcla de reacción se expuso a un globo de hidrógeno, bajo un control cuidadoso, durante <50 minutos. Inmediatamente después de que se completara la reacción, el catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el Extremo-7, contaminado con ácido fenilacético en forma de una espuma de color castaño (867,6 mg; la masa está por encima del rendimiento teórico). El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5, 500 MHz) $\delta$ 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 2,63-2,48 (s a ap., 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); TR = 0,31 (Cond. II); índice de homogeneidad >90%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235,14; encontrado 235,15; EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235,1447; encontrado 235,1440.

La síntesis del Extremo-8 y el Extremo-9 se realizó de acuerdo con la síntesis del Extremo-7 usando aminas

apropiadas para la etapa de desplazamiento de $SN_2$ (es decir, 4-hidroxipiperidina para el Extremo-8 y (*S*)-3-fluoropirrolidina para el Extremo-9) y en condiciones modificadas para la separación de los intermedios estereoisoméricos respectivos, como se describe a continuación.

*Extremo-8*

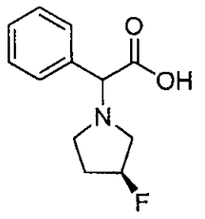



8a: enantiómero-1
8b: enantiómero-2

La separación enantiomérica del intermedio 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se realizó empleando las siguientes condiciones: el compuesto (500 mg) se disolvió en etanol/heptano (5 ml/45 ml). La solución resultante se inyectó (5 ml/inyección) en una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 2 cm de DI x 25 cm de L, 10 µm) eluyendo con 80:20 de heptano/etanol a 10 ml/min y se controló a 220 nm, proporcionando 186,3 mg del enantiómero-1 y 209,1 mg del enantiómero-2 en forma de aceites viscosos de color amarillo claro. Este éster bencílico se hidrogenolizó de acuerdo con la preparación del Extremo-7, proporcionando el Extremo-8: RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$= 2,5, 500 MHz) 7,40 (d, J = 7, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 3,78 (s 1H), 3,46 (m, 1H), 2,93 (m, 1H),

2,62 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 2H). TR = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236,13; encontrado 236,07; EMAR: Calc. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236,1287; encontrado 236,1283.

*Extremo-9*

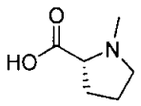



9a: diastereómero-1
9b: diastereómero-2

La separación diastereomérica del intermedio 2-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se realizó empleando las siguientes condiciones: el éster (220 mg) se separó en una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ-H, 0,46 cm de DI x 25 cm de L, 5 µm) eluyendo con $CO_2$ al 95%/metanol al 5% con TFA al 0,1%, a una presión de 10 bar, caudal de 70 ml/min, y a una temperatura de 35°C. El eluido de HPLC para los estereoisómeros respectivos se concentró y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml de agua + 1 ml de solución saturada de $NaHCO_3$). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 92,5 mg de la fracción-1 y 59,6 mg de la fracción-2. Estos ésteres bencílicos se hidrogenolizaron de acuerdo con la preparación del Extremo-7 para preparar las Extracciones 9a y 9b. Extremo-9a (diastereómero-1; la muestra

es una sal TFA como resultado de la purificación sobre una HPLC de fase inversa usando disolvente de $H_2O$/metanol/TFA): RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5, 400 MHz) 7,55-7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m, J = 53,7, 1H), 5,09 (s a, 1H), 3,84-2,82 (m a, 4H), 2,31-2,09 (m, 2H). TR = 0,42 (Cond. I); índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224,11; encontrado 224,14; Extremo-9b (diastereómero-2): RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5, 400 MHz) 7,43-7,21 (m, 5H), 5,19 (d de m, J = 55,9, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95-2,43 (m, 4H), 2,19-1,78 (m, 2H). TR = 0,44 (Cond. I); CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224,11; encontrado 224,14.

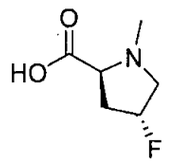
*Extremo-10*



A una solución de *D*-prolina (2,0 g, 17 mmol) y formaldehído (2,0 ml de una solución al 37% en peso en $H_2O$) en metanol (15 ml) se le añadió una suspensión de Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío, proporcionando el Extremo-10 en forma de un sólido de color blanquecino (2,15 g). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5, 500 MHz) 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 9,4, 6,1, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H). TR = 0,28 (Cond. II);

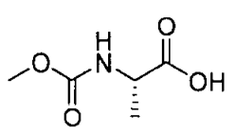
índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_2$: 130,09; encontrado 129,96.

*Extremo-11*



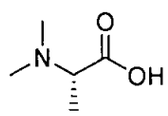
Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (0,50 g, 3,8 mmol), formaldehído (0,5 ml de una solución al 37% en peso en $H_2O$), HCl 12 N (0,25 ml) y Pd al 10%/C (50 mg) en metanol (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en isopropanol, proporcionando la sal HCl del Extremo-11 en forma de un sólido de color blanco (337,7 mg). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5, 500 MHz) 5,39 (d m, J = 53,7, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,90 (ddd, J = 31,5, 13,5, 4,5, 1H), 3,33 (dd, J = 25,6, 13,4, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H). TR = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_6H_{11}FNO_2$: 148,08; encontrado 148,06.

*Extremo-12 (el mismo que el ext 52)*



Se disolvió *L*-alanina (2,0 g, 22,5 mmol) en una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (50 ml) y se le añadió una solución en THF (50 ml) de cloroformiato de metilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 horas y se concentró al vacío. El sólido de color blanco resultante se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1 N a un pH ~ 2-3. Las soluciones resultantes se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite incoloro (2,58 g). Se purificaron 500 mg de este material por una HPLC de fase inversa ($H_2O$/metanol/TFA), proporcionando 150 mg del Extremo-12 en forma de un aceite incoloro. RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5, 500 MHz) 7,44 (d, J = 7,3, 0,8H), 7,10 (s a, 0,2H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,3, 3H).

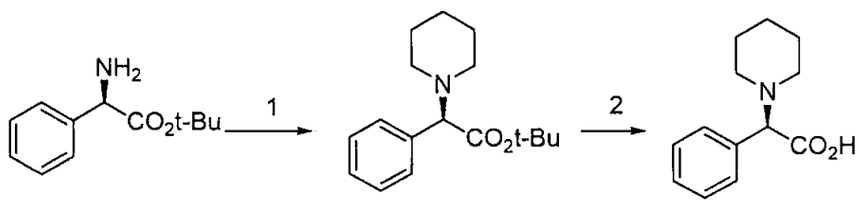
*Extremo-13*




Una mezcla de *L*-alanina (2,5 g, 28 mmol), formaldehído (8,4 g, al 37% en peso), HCl 1 N (30 ml) y Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado

se concentró al vacío, proporcionando la sal HCl del Extremo-13 en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo al vacío (4,4 g; la masa está por encima del rendimiento teórico). El producto se usó sin purificación adicional. RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,1 (s a, 1H), 4,06 (c, J = 7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, J = 7,3, 3H).

*Extremo-14*




Extremo-14

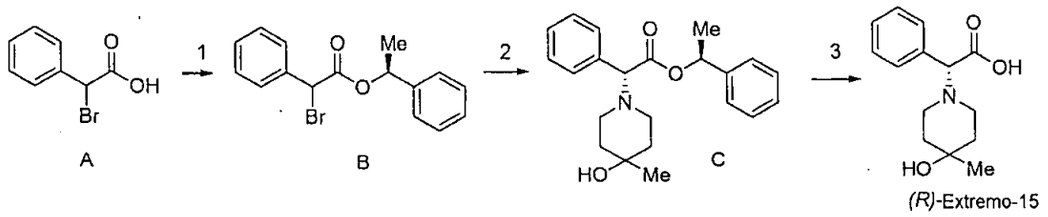
Etapa 1: Una mezcla de éster *terc*-butílico de (*R*)-(-)-*D*-fenilglicina (3,00 g, 12,3 mmol), $NaBH_3CN$ (0,773 g, 12,3 mmol), KOH (0,690 g, 12,3 mmol) y ácido acético (0,352 ml, 6,15 mmol) se agitaron en metanol a 0°C. A esta mezcla se le añadió gota a gota dialdehído glutárico (2,23 ml, 12,3 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó tal cual, se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó a la misma temperatura durante 16 horas. Posteriormente, el disolvente se retiró y el residuo se repartió entre NaOH acuoso al 10% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad, proporcionando un aceite transparente. Este material se purificó por HPLC preparativa de fase inversa

(Primesphere C-18, 30 x 100 mm; $CH_3CN$-$H_2O$-TFA al 0,1%) para dar el éster intermedio (2,70 g, 56%) en forma de un aceite transparente. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,44 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 2H), 3,87 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,82 (d, J = 1,82 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{17}H_{25}NO_2$: 275; encontrado: 276 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una solución agitada del éster intermedio (1,12 g, 2,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró a sequedad para dar un aceite de color amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; $CH_3CN$-$H_2O$-TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío. Después, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se aplicó a cartuchos de extracción MCX LP (2 x 6 g). Los cartuchos se aclararon con metanol (40 ml) y después el compuesto deseado se eluyó usando amoniaco 2 M en metanol (50 ml). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y el residuo se recogió en agua. La liofilización de esta solución proporcionó el compuesto del título (0,492 g, 78%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09

(s a, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s a, 2H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; encontrado: 220 $(M+H)^+$.

*Extremo-15*



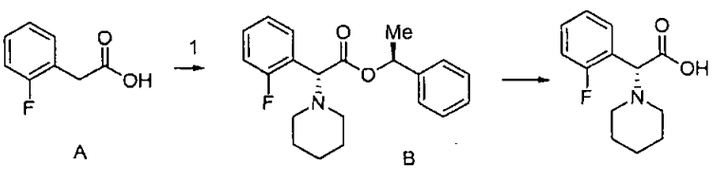

*Etapa 1*: 2-Bromo-2-fenilacetato de (*S*)-1-feniletilo: A una mezcla de ácido α-bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (*S*)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se le añadió todo de una vez EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de Ar durante 18 horas y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó ($H_2O$ x 2 y salmuera), se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida ($SiO_2$/hexano-acetato de etilo, 4:1) de este aceite proporcionó el compuesto del título (11,64 g, 73%) en forma de un sólido de color blanco. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,17 (m, 10H), 5,95 (c, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,94 (c, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H).

*Etapa 2*: (*R*)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (*S*)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (*S*)-1-feniletilo (0,464 g, 1,45 mmol) en THF (8

ml) se le añadió trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,215 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió una solución de 4-metil-4-hidroxipiperidina (0,251 g, 2,18 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a 55-60°C (temperatura del baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada después se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó ($H_2O$ x 2 y salmuera), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-60%-hexano), proporcionando primero el isómero (*S,R*) del compuesto del título (0,306 g, 60%) en forma de un sólido de color blanco y después el isómero (*S,S*) correspondiente (0,120 g, 23%), también en forma de un sólido de color blanco. Isómero (*S,R*): RMN de $^1H$ ($CD_3OD$) δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 8H), 5,85 (c, *J*=6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 2H), 1,71-1,49 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; encontrado: 354 $(M+H)^+$. Isómero (*S,S*): RMN de $^1H$ ($CD_3OD$) δ 7,41-7,30 (m, 5H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,85 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,51 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; encontrado: 354 $(M+H)^+$.

*Etapa 3*: Ácido (*R*)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (*R*)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (*S*)-1-feniletilo (0,185 g, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron secuencialmente al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100 mm; $CH_3CN$-$H_2O$-TFA al 0,1%), dando el compuesto del título (en forma de la sal TFA) en forma de un sólido de color azulado pálido (0,128 g, 98%). CLEM: Anál. calc. para $C_{14}H_{19}NO_3$: 249; encontrado: 250 $(M+H)^+$.

*Extremo-16*




*Etapa 1:* 2-(2-Fluorofenil)acetato de (*S*)-1-feniletilo: Una mezcla de ácido 2-fluorofenilacético (5,45 g, 35,4 mmol), (*S*)-1-feniletanol (5,62 g, 46,0 mmol), EDCI (8,82 g, 46,0 mmol) y DMAP (0,561 g, 4,60 mmol) en $CH_2Cl_2$ (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, el disolvente se concentró y el residuo se repartió entre $H_2O$-acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x). Las fases

orgánicas combinadas se lavaron ($H_2O$ y salmuera), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/acetato de etilo al 0-20%-hexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,38 g, 92%). RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,32-7,23 (m, 7H), 7,10-7,04 (m, 2), 5,85 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

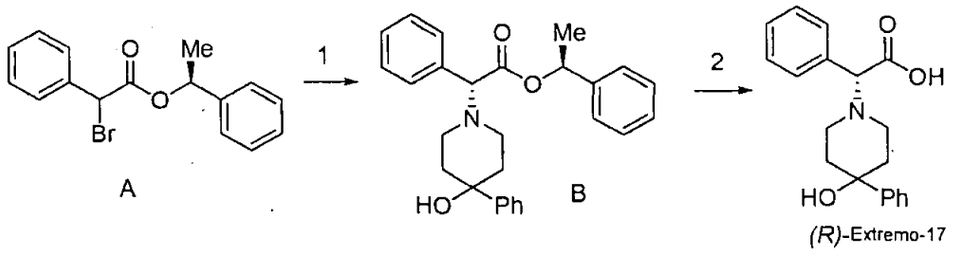
*Etapa 2*: 2-(2-Fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (*R*)-((*S*)-1-feniletilo): A una solución de 2-(2-fluorofenil)acetato de (*S*)-1-feniletilo (5,00 g, 19,4 mmol) en THF (1200 ml) a 0°C se le añadió DBU (6,19 g, 40,7 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 30 minutos. Después, la solución se enfrió a -78°C, se añadió una solución de $CBr_4$ (13,5 g, 40,7 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se dejó calentar a -10°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl$ ac. saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron ($H_2O$ y salmuera), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió piperidina (5,73 ml, 58,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

(Biotage/éter dietílico al 0-30%-hexano), proporcionando una mezcla pura de diastereómeros (proporción 2:1 por RMN de $^1H$) en forma de un aceite de color amarillo (2,07 g, 31%), junto con material de partida sin reaccionar (2,53 g, 51%). La cromatografía adicional de la mezcla diastereomérica (Biotage/éter dietílico al 0-10%-tolueno) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,737 g, 11%). RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,52 (ddd, J = 9,4, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 1), 7,23 - 7,23 (m, 4H), 7,02 - 7,23 (m, 4H), 5,86 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,39 - 2,45 (m, 4H), 1,52 - 1,58 (m, 4H), 1,40 - 1,42 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_{21}H_{24}FNO_2$: 341; encontrado: 342 $(M+H)^+$.

*Etapa 3:* Ácido (*R*)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acético: Una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (*R*)-((*S*)-1-feniletilo) (0,737 g, 2,16 mmol) y $Pd(OH)_2$ al 20%/C (0,070 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica (globo de $H_2$) durante 2 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y se concentró al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,65 (ddd, J = 9,1, 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 1,84 (s a, 4H), 1,62 (s a, 2H). CLEM: Anál. calc. para $C_{13}H_{16}FNO_2$: 237;

encontrado: 238 $(M+H)^+$.

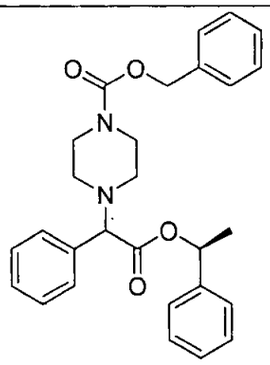
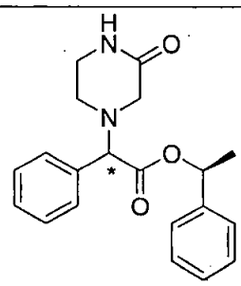
*Extremo-17*

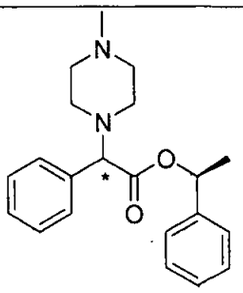
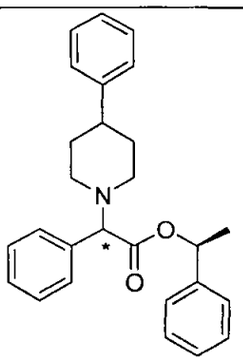



*Etapa 1*: (*R*)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (*S*)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (*S*)-1-feniletilo (1,50 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml) se le añadió trietilamina (1,31 ml, 9,42 mmol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió una solución de 4-fenil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,64 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó ($H_2O$ x 2 y salmuera), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-60%-hexano), proporcionando una mezcla aproximadamente 2:1 de diastereómeros, según se determinó mediante análisis por RMN de $^1H$. La separación de estos isómeros se realizó

usando cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm; etanol al 20% en $CO_2$ a 35°C), dando primero el isómero (*R*) del compuesto del título (0,534 g, 27%) en forma de un aceite de color amarillo y después el isómero (*S*) correspondiente (0,271 g, 14%), también en forma de un aceite de color amarillo. Isómero (*S,R*): RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,55-7,47 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 10H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,40 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 $(M+H)^+$; isómero (*S,S*): RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,55-7,48 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,68 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,42 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,25 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 $(M+H)^+$.

Los siguientes ésteres se prepararon de una manera similar:

| | | |
|---|---|---|
| *Intermedio-17a* |  | Diastereómero 1: RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,36 (d, J = 6,41 Hz, 3H) 2,23-2,51 (m, 4H) 3,35 (s, 4H) 4,25 (s, 1H) 5,05 (s, 2H) 5,82 (d, J = 6,71 Hz, 1H) 7,15-7,52 (m, 15H). CLEM: Anál. Calc. para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,22; Encontrado: 459,44 $(M+H)^+$. Diastereómero 2: RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,45 (d, J = 6,71 Hz, 3H) 2,27-2,44 (m, 4H) 3,39 (s, 4H) 4,23 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 5,83 (d, J = 6,71 Hz, 1H) 7,12 (dd, J = 6,41, 3,05 Hz, 2H) 7,19-7,27 (m, 3H) 7,27-7,44 (m, 10H). CLEM: Anál. Calc. para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,22; Encontrado: 459,44 $(M+H)^+$. |
| *Intermedio - 17b* |  | Diastereómero 1: TR = 11,76 minutos (Cond. II); CLEM: Anál. Calc. para: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338,16 Encontrado: 339,39 $(M+H)^+$; Diastereómero 2: TR = 10,05 minutos (Cond. II); CLEM: Anál. |

| | | |
|---|---|---|
| | | Calc. para: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338,16; Encontrado: 339,39 $(M+H)^+$. |
| *Intermedio 17c* |  | Diastereómero 1: $T_R$ = 4,55 minutos (Cond. I); CLEM: Anál. Calc. para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,20 Encontrado: 339,45 $(M+H)^+$; Diastereómero 2: $T_R$ = 6,00 minutos (Cond. I); CLEM: Anál. Calc. para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,20 Encontrado: 339,45 $(M+H)^+$. |
| *Intermedio 17d* |  | Diastereómero 1: TR = 7,19 minutos (Cond. I); CLEM: Anál. Calc. para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,22 Encontrado: 400,48 $(M+H)^+$; Diastereómero 2: TR = 9,76 minutos (Cond. I); CLEM: Anál. Calc. para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,22 Encontrado: 400,48 $(M+H)^+$. |

Condiciones de SFC quiral para determinar el tiempo de retención

Condición I

Columna: Columna Chiralpak AD-H, 4,62 x 50 mm, 5 µm

Disolventes: CO2 al 90%-metanol al 10% con DEA al 0,1%

Temp.: 35°C

Presión: 150 bar

Caudal: 2,0 ml/min.

UV controlado @ 220 nm

Inyección: 1,0 mg/3 ml de metanol

Condición II

Columna: Columna Chiralcel OD-H, 4,62 x 50 mm, 5 µm

Disolventes: CO2 al 90%-metanol al 10% con DEA al 0,1%

Temp.: 35°C

Presión: 150 bar

Caudal: 2,0 ml/min.

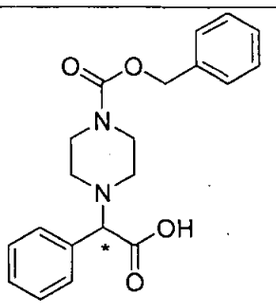
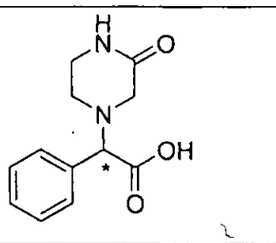
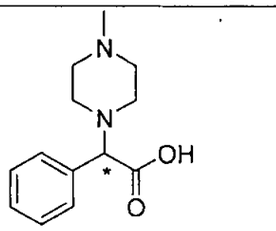
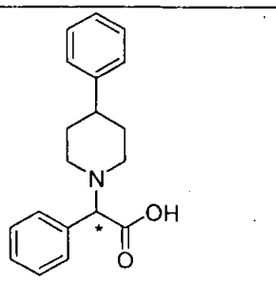
UV controlado @ 220 nm

Inyección: 1,0 mg/ml de metanol

Extremo 17, Etapa 2; Ácido (*R*)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (*R*)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (*S*)-1-feniletilo (0,350 g, 0,84 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron secuencialmente al vacío y el residuo se purificó

por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100 mm; $CH_3CN$-$H_2O$-TFA al 0,1%), dando el compuesto del título (en forma de la sal TFA) en forma de un sólido de color blanco (0,230 g, 88%). CLEM: Anál. calc. para $C_{19}H_{21}NO_3$: 311,15; encontrado: 312 $(M+H)^+$.

Los siguientes ácidos carboxílicos se prepararon en forma ópticamente pura de una manera similar:

| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-17a* |  | TR = 2,21 (Cond. II); RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,20-2,35 (m, 2H) 2,34-2,47 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,71 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 7,06-7,53 (m, 10H). CLEM: Anál. Calc. para: $C_{20}H_{22}N_2O_4$ 354,16; Encontrado: 355,38 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-17b* |  | TR = 0,27 (Cond. III); CLEM: Anál. Calc. para: $C_{12}H_{14}N_2O_3$ 234,10; Encontrado: 235,22 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-17c* |  | TR = 0,48 (Cond. II); CLEM: Anál. Calc. para: $C_{13}H_{18}N_2O_2$ 234,14; Encontrado: 235,31 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-17d* |  | TR = 2,21 (Cond. I); CLEM: Anál. Calc. para: $C_{19}H_{21}NO_2$ 295,16; Encontrado: 296,33 $(M+H)^+$. |

Condiciones de CLEM para determinar el tiempo de retención

Condición I

Columna: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220

Disolvente A = metanol al 10% - $H_2O$ al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = metanol al 90% - $H_2O$ al 10% - TFA al 0,1%

Condición II

Columna: Waters-Sunfire 4,6 x 50 mm S5

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220

Disolvente A = metanol al 10% - $H_2O$ al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = metanol al 90% - $H_2O$ al 10% - TFA al 0,1%

Condición III

Columna: Phenomenex 10µ 3,0 x 50 mm

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

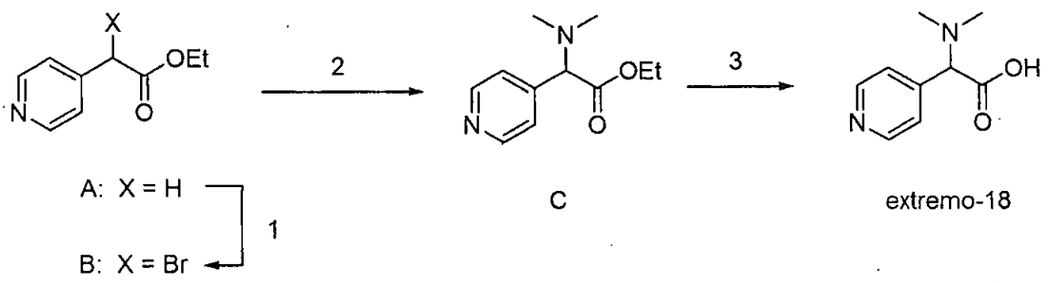
Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220

Disolvente A = metanol al 10% - $H_2O$ al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = metanol al 90% - $H_2O$ al 10% - TFA al 0,1%

*Extremo-18*




Etapa 1; 2-(4-Piridil)-2-bromoacetato de (*R,S*)-etilo: A una solución de 4-piridilacetato de etilo (1,00 g, 6,05 mmol) en THF seco (150 ml) a 0°C en atmósfera de argón se le añadió DBU (0,99 ml, 6,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfrió a -78°C. A esta mezcla se le añadió $CBr_4$ (2,21 g, 6,66 mmol) y la agitación se continuó a -78°C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl$ ac. sat. y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó inmediatamente por cromatografía ultrarrápida ($SiO_2$/hexano-acetato de etilo, 1:1), proporcionando el compuesto del título (1,40 g, 95%) en forma de un aceite de color amarillo algo inestable. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 5,24 (s,

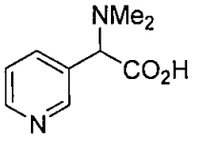
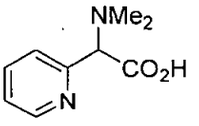
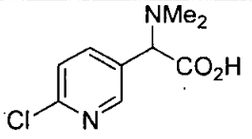
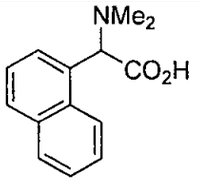
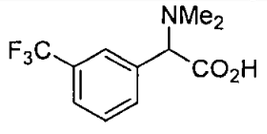
1H), 4,21-4,29 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_9H_{10}BrNO_2$: 242, 244; encontrado: 243, 245 $(M+H)^+$.

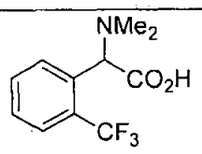
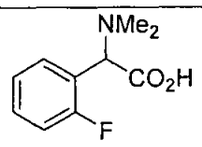
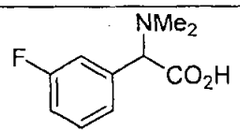
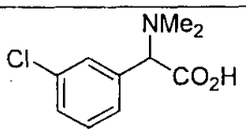
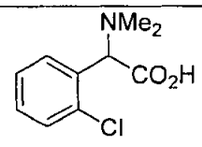
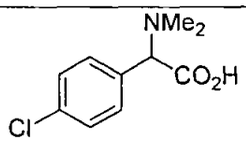
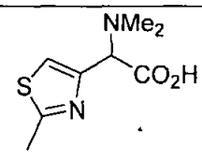
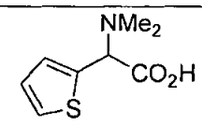
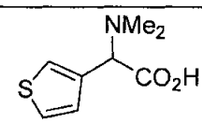
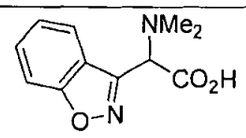
Etapa 2; 2-(4-Piridil)-2-(*N,N*-dimetilamino)acetato de (*R,S*)-etilo: A una solución de 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (*R,S*)-etilo (1,40 g, 8,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió dimetilamina (2 M en THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Después de que se completara la reacción (según se determinó por cromatografía de capa fina), los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, columna 40+M $SiO_2$; acetato de etilo al 50%-100%-hexano), proporcionando el compuesto del título (0,539 g, 31%) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz). CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{16}N_2O_2$: 208; encontrado: 209 $(M+H)^+$.

Etapa 3; Ácido (*R,S*)-2-(4-piridil)-2-(*N,N*-dimetilamino)acético: A una solución de 2-(4-piridil)-2-(*N,N*-dimetilamino)acetato de (*R,S*)-etilo (0,200 g, 0,960 mmol) en una mezcla de THF-metanol-$H_2O$ (1:1:1, 6 ml) se le añadió LiOH en polvo (0,120 g, 4,99 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas y después se acidificó a pH 6 usando HCl 1 N. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y después se liofilizó, dando el diclorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (que

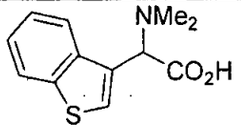
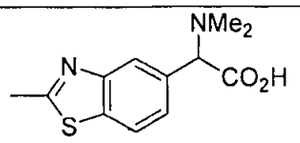
contenía LiCl). El producto se usó tal cual en etapas posteriores. RMN de $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,49 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 2,21 (s, 6H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar usando el procedimiento descrito anteriormente;

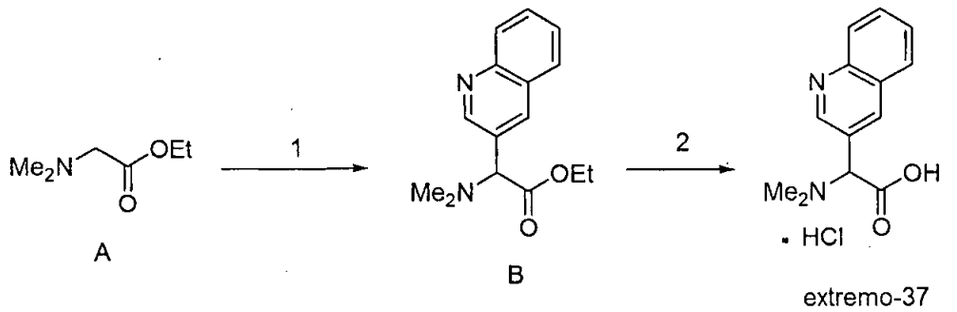
| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-19* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_9H_{12}N_2O_2$: 180; encontrado: 181 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-20* |  | CLEM: sin ionización. RMN de $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (t ap., J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t ap., J = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H). |
| *Extremo-21* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_9H_{11}ClN_2O_2$: 214, 216; encontrado: 215, 217 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-22* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-23* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{14}H_{15}NO_2$: 229; encontrado: 230 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-24* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$. |

| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-25* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-26* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; encontrado: 198 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-27* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-28* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-29* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-30* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-31* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_8H_{12}N_2O_2S$: 200; encontrado: 201 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-32* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_8H_{11}NO_2S$: 185; encontrado: 186 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-33* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_8H_{11}NO_2S$: 185; encontrado: 186 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-34* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{12}N_2O_3$: 220; encontrado: 221 $(M+H)^+$. |

800304

| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-35* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{12}H_{13}NO_2S$: 235; encontrado: 236 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-36* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{12}H_{14}N_2O_2S$: 250; encontrado: 251 $(M+H)^+$. |

*Extremo-37*



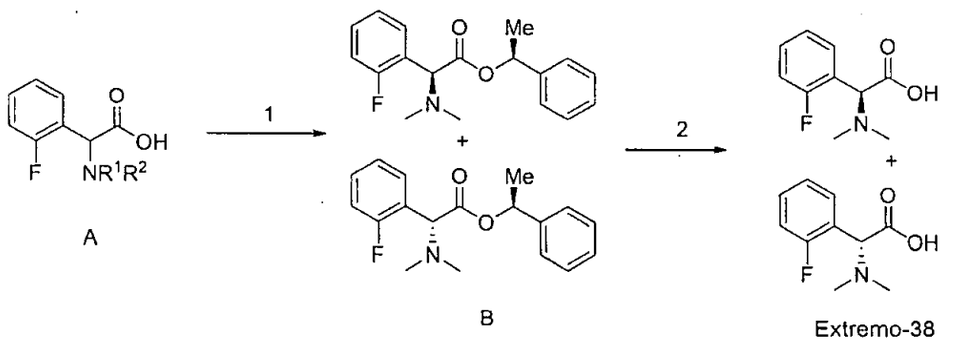
extremo-37

*Etapa 1*; 2-(Quinolin-3-il)-2-(*N,N*-dimetilamino)-acetato de (*R,S*)-etilo: Una mezcla de *N,N*-dimetilaminoacetato de etilo (0,462 g, 3,54 mmol), $K_3PO_4$ (1,90 g, 8,95 mmol), Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (0,090 g, 0,176 mmol) y tolueno (10 ml) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en $H_2O$. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron ($H_2O$ y salmuera), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó primero por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; $CH_3CN$-$H_2O$-$NH_4OAc$ 5 mM) y después por cromatografía ultrarrápida

($SiO_2$/hexano-acetato de etilo, 1:1), proporcionando el compuesto del título (0,128 g, 17%) en forma de un aceite de color naranja. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,77 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_{15}H_{18}N_2O_2$: 258; encontrado: 259 $(M+H)^+$.

*Etapa 2;* Ácido (*R,S*)-2-(quinolin-3-il)-2-(*N,N*-dimetilamino)acético: Una mezcla de 2-(quinolin-3-il)-2-(*N,N*-dimetilamino)acetato de (*R,S*)-etilo (0,122 g, 0,472 mmol) y HCl 6 M (3 ml) se calentó a 100°C durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío, proporcionando el diclorhidrato del compuesto del título (0,169 g, >100%) en forma de una espuma de color amarillo clara. El material no purificado se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. CLEM: Anál. calc. para $C_{13}H_{14}N_2O_2$: 230; encontrado: 231 $(M+H)^+$.

*Extremo-38*



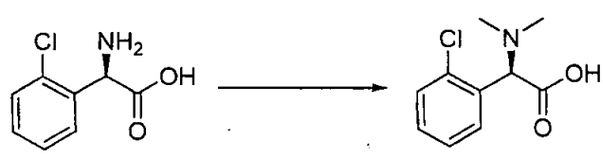
*Etapa 1;* 2-(Dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (*R*)-((*S*)-1-feniletilo) y 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (*S*)-((*S*)-1-feniletilo): A una mezcla de ácido (*RS*)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) y (*S*)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) en $CH_2Cl_2$ (40 ml) se le añadió EDCI (3,29 g, 17,15 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo-$H_2O$. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron ($H_2O$ y salmuera), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/éter dietílico al 0-50%-hexano). Después, la mezcla diastereomérica pura resultante se separó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; $CH_3CN$-$H_2O$-TFA al 0,1%), dando primero (*R*)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (*S*)-1-fenetilo (0,501 g, 13%) y después (*S*)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (*S*)-1-fenetilo (0,727 g. 18%), los dos en forma de sus sales TFA. Isómero (*S,R*): RMN de $^1H$ (400 MHz; $CD_3OD$) δ 7,65-7,70 (m, 1H), 7,55-7,60 (ddd, J = 9,4, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H), 6,04 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301;

encontrado: 302 $(M+H)^+$; isómero (*S,S*): RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,58-7,63 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 6H), 7,00 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 2H), 6,02 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; encontrado: 302 $(M+H)^+$.

*Etapa 2;* Ácido (*R*)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético: Una mezcla de sal TFA de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (*R*)-((*S*)-1-feniletilo) (1,25 g, 3,01 mmol) y $Pd(OH)_2$ al 20%/C (0,125 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica (globo de $H_2$) durante 4 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,53-7,63 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,86 (s, 6H). CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; encontrado: 198 $(M+H)^+$.

El isómero *S* puede obtenerse a partir de la sal TFA de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (*S*)-((*S*)-1-feniletilo) de una manera similar.

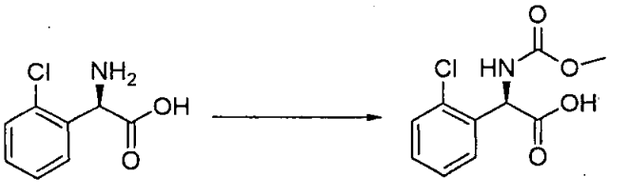
*Extremo-39*




extremo-39

Una mezcla de (*R*)-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldehído (solución acuosa al 35%, 0,80 ml, 3,23 mmol) y $Pd(OH)_2$ al 20%/C (0,050 g) se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica (globo de $H_2$) durante 4 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; $CH_3CN$-$H_2O$-TFA al 0,1%), dando la sal TFA del compuesto del título ácido (*R*)-2-(dimetilamino)-2-(2-clorofenil)acético en forma de un aceite incoloro (0,290 g, 55%). RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.

*Extremo-40*




extremo-40

A una solución enfriada con hielo de (*R*)-(2-clorofenil)glicina (1,00 g, 5,38 mmol) y NaOH (0,862 g, 21,6 mmol) en $H_2O$ (5,5 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (1,00 ml, 13,5 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0°C durante 1 hora y después se acidificó

mediante la adición de HCl conc. (2,5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x) y la fase orgánica combinada se lavó ($H_2O$ y salmuera), se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto del título ácido (*R*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)acético en forma de una espuma de color amarillo-naranja (1,31 g, 96%). RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{10}ClNO_4$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.

*Extremo-41*

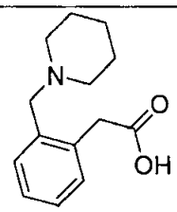
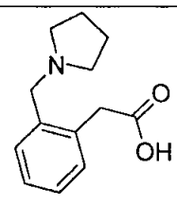
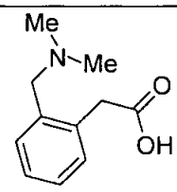
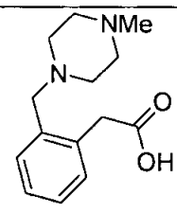



extremo-41

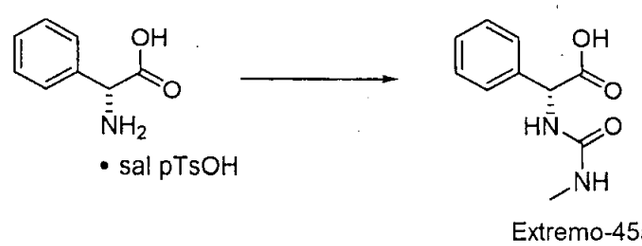
A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con $H_2O$ (2 x). La fase acuosa se liofilizó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/metanol al 0-10%-$CH_2Cl_2$), dando el compuesto del título ácido 2-(2-(morfolinometil)fenil)acético en forma de un sólido incoloro (2,22 g, 87%). RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,37-7,44 (m, 3H),

7,29-7,33 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s a, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (s a, 4H). CLEM: Anál. calc. para $C_{13}H_{17}NO_3$: 235; encontrado: 236 $(M+H)^+$.

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar usando el procedimiento descrito para el Extremo-41:

| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-42* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{14}H_{19}NO_2$: 233; encontrado: 234 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-43* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; encontrado: 220 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-44* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; encontrado: 194 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-45* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{14}H_{20}N_2O_2$: 248; encontrado: 249 $(M+H)^+$. |

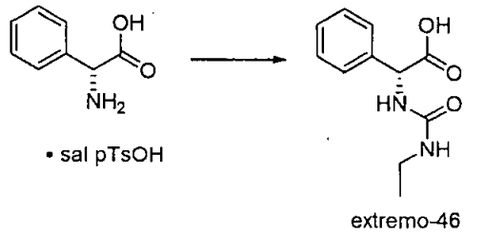
*Extremo-45a*




Extremo-45a

Se añadió HMDS (1,85 ml, 8,77 mmol) a una suspensión de *p*-toluenosulfonato del ácido (*R*)-2-amino-2-fenilacético (2,83 g, 8,77 mmol) en $CH_2Cl_2$ (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió en una porción isocianato de metilo (0,5 g, 8,77 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de $H_2O$ (5 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con $H_2O$ y *n*-hexanos y se secó al vacío. Se recuperó ácido (*R*)-2-(3-metilureido)-2-fenilacético (1,5 g; 82%) en forma de un sólido de color blanco y se usó sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,54 (d, J = 4,88 Hz, 3H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 5,95 (c, J = 4,48 Hz, 1H) 6,66 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,26-7,38 (m, 5H) 12,67 (s, 1H). CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 208,08 encontrado 209,121 $(M+H)^+$; HPLC Phenomenex C-18 3,0 x 46 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 1,38 min, índice de homogeneidad del 90%.

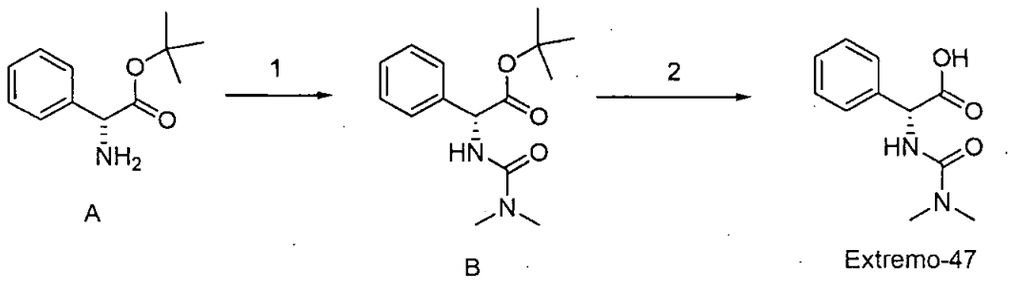
*Extremo-46*




extremo-46

El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Extremo-45a. RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,96 (t, J = 7,17 Hz, 3H) 2,94-3,05 (m, 2H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 6,05 (t, J = 5,19 Hz, 1H) 6,60 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,26-7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{14}N_2O_3$ 222,10 encontrado 223,15 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 506 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, $H_3PO_4$ al 0,2%, B = agua al 10%, metanol al 90%, $H_3PO_4$ al 0,2%, TR = 0,87 min, índice de homogeneidad del 90%.

*Extremo-47*



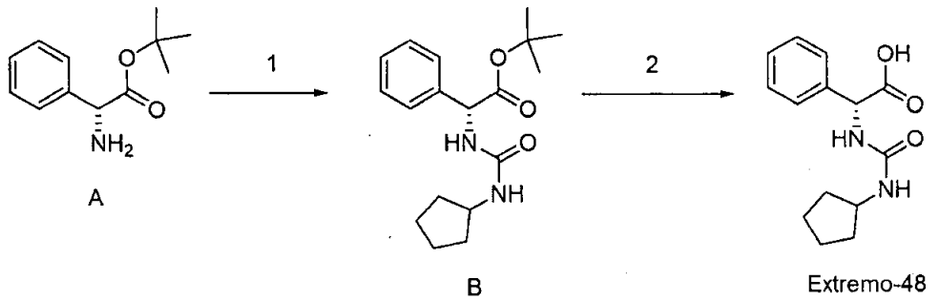

*Etapa 1;* 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (*R*)-*terc*-butilo: A una solución agitada de 2-amino-2-fenilacetato de (*R*)-*terc*-butilo (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamoílo (0,38 ml, 4,18 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La fase

orgánica se lavó con $H_2O$, HCl ac. 1 N y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (*R*)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (0,86 g; 75%) y se usó sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,33 (s, 9H) 2,82 (s, 6H) 5,17 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 6,55 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 7,24-7,41 (m, 5H). CLEM: Anál. calc. para $C_{15}H_{22}N_2O_3$ 278,16 encontrado 279,23 $(M+H)^+$; HPLC Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 2,26 min, índice de homogeneidad del 97%.

*Etapa 2*; ácido (*R*)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (*R*)-*terc*-butilo (0,86 g, 3,10 mmol) en $CH_2Cl_2$ (250 ml) se le añadió gota a gota TFA (15 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 3 horas. Después, el compuesto deseado se precipitó de la solución con una mezcla de EtOAc:Hexanos (5:20), se retiró por filtración y se secó a presión reducida. Se aisló ácido (*R*)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco (0,59 g, 86%) y se usó sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,82 (s, 6H) 5,22 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 6,58 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 7,28 (t, J = 7,17 Hz, 1H) 7,33 (t, J = 7,32 Hz, 2H) 7,38-7,43 (m, 2H) 12,65 (s, 1H). CLEM: Anál.

calc. para $C_{11}H_{14}N_2O_3$: 222,24; encontrado: 223,21 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, $H_3PO_4$ al 0,2%, B = agua al 10%, metanol al 90%, $H_3PO_4$ al 0,2%, TR = 0,75 min, índice de homogeneidad del 93%.

*Extremo-48*




*Etapa 1*; 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (*R*)-*terc*-butilo: A una solución agitada de clorhidrato del ácido (*R*)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió gota a gota isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con $H_2O$ y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (*R*)-*terc*-butilo en forma de un aceite opaco (1,32 g; 100%) y se usó sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CD_3Cl$-D) δ ppm 1,50-1,57 (m,

2H) 1,58-1,66 (m, 2H) 1,87-1,97 (m, 2H) 3,89-3,98 (m, 1H) 5,37 (s, 1H) 7,26-7,38 (m, 5H). CLEM: Anál. calc. para $C_{18}H_{26}N_2O_3$ 318,19 encontrado 319,21 $(M+H)^+$; HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 2,82 min, índice de homogeneidad del 96%.

*Etapa 2*; ácido (*R*)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (*R*)-*terc*-butilo (1,31 g, 4,10 mmol) en $CH_2Cl_2$ (25 ml) se le añadieron gota a gota TFA (4 ml) y trietilsilano (1,64 ml; 10,3 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se recristalizó en acetato de etilo/pentanos, produciendo ácido (*R*)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco (0,69 g, 64%). RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,17-1,35 (m, 2H) 1,42-1,52 (m, 2H) 1,53-1,64 (m, 2H) 1,67-1,80 (m, 2H) 3,75-3,89 (m, 1H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 6,12 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 6,48 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,24-7,40 (m, 5H) 12,73 (s, 1H). CLEM: Anál. calc. para $C_{14}H_{18}N_2O_3$: 262,31; encontrado: 263,15 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B de 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, $H_3PO_4$ al 0,2%, B =

agua al 10%, metanol al 90%, $H_3PO_4$ al 0,2%, TR = 1,24 min, índice de homogeneidad 100%.

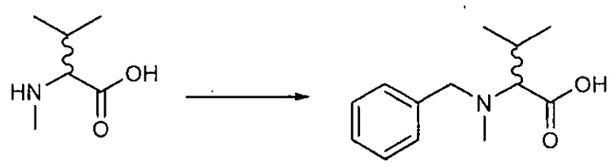
*Extremo-49*



extremo-49

A una solución agitada de ácido 2-(bencilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) en ácido fórmico (91 ml) se le añadió formaldehído (6,94 ml, 93,2 mmol). Después de cinco horas a 70°C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta alcanzar un volumen de 20 ml y precipitó un sólido de color blanco. Después de la filtración, las aguas madre se recogieron y se concentraron adicionalmente a presión reducida, proporcionando el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 X 100 mm, detección a 220 nm, caudal 35 ml/min, B del 0 al 35% durante 8 min; A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%) proporcionó el compuesto del título ácido 2-(bencil(metil)-amino)acético en forma de su sal TFA (723 mg, 33%) en forma de una cera incolora. RMN de $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,75 (s, 3H) 4,04 (s, 2H) 4,34 (s, 2H) 7,29-7,68 (m, 5H). CLEM: Anál. Calc. para: $C_{10}H_{13}NO_2$ 179,09; Encontrado: 180,20 $(M+H)^+$.

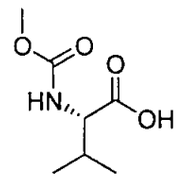
*Extremo-50*




Extremo-50

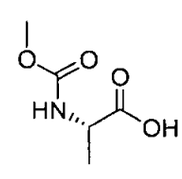
A una solución agitada de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico (0,50 g, 3,81 mmol) en agua (30 ml) se le añadieron $K_2CO_3$ (2,63 g, 19,1 mmol) y cloruro de bencilo (1,32 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y la fase acuosa se concentró a presión reducida, proporcionando el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 x 100 mm, detección a 220 nm, caudal 40 ml/min, B del 20 al 80% durante 6 min; A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%), ácido proporcionando 2-(bencil(metil)amino)-3-metilbutanoico, sal TFA (126 mg, 19%) en forma de una cera incolora. RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,98 (d, 3H) 1,07 (d, 3H) 2,33-2,48 (m, 1H) 2,54-2,78 (m, 3H) 3,69 (s, 1H) 4,24 (s, 2H) 7,29-7,65 (m, 5H). CLEM: Anál. Calc. para: $C_{13}H_{19}NO_2$ 221,14; Encontrado: 222,28 $(M+H)^+$.

*Extremo-51*



Se añadió $Na_2CO_3$ (1,83 g, 17,2 mmol) a una solución en NaOH (33 ml de 1 M/$H_2O$, 33 mmol) de *L*-valina (3,9 g, 33,29 mmol) y la solución resultante se enfrió con un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (2,8 ml, 36,1 mmol) durante 15 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,25 h. La mezcla de reacción se lavó con éter (50 ml, 3 x) y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua, se acidificó con HCl concentrado a un valor de pH de 1-2 y se extrajo con $CH_2Cl_2$ (50 ml, 3 x). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío para producir Extremo-51 en forma de un sólido de color blanco (6 g). RMN de $^1H$ para el rotámero dominante (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6, 1H), 3,84 (dd, J = 8,4, 6,0, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,87 (m, 6H). EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176,0923; encontrado 176,0922.

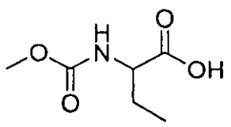
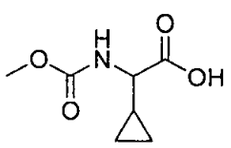
*Extremo-52 (El mismo que el Extremo-12)*

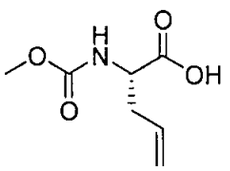
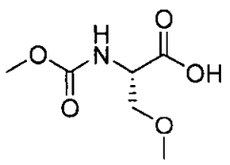
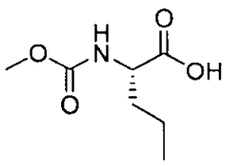


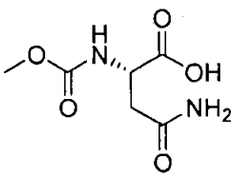
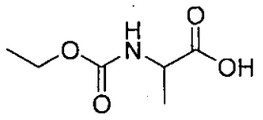
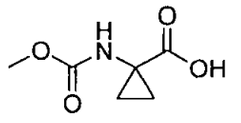
El Extremo-52 se sintetizó a partir de *L*-alanina de

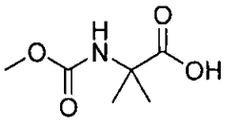
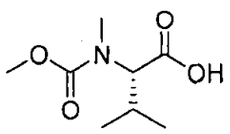
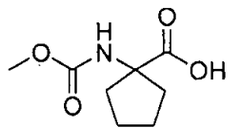
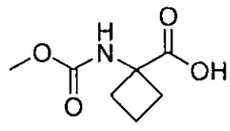
acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Extremo-51. Para los propósitos de caracterización, una porción del material en bruto se purificó por una HPLC de fase inversa ($H_2O$/metanol/TFA), produciendo el Extremo-52 en forma de un aceite viscoso incoloro. RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,49 (s a, 1H), 7,43 (d, J = 7,3, 0,88H), 7,09 (s a ap., 0,12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,3, 3H).

Los *Extremos*-53 a *-64* se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Extremo-51, con modificaciones indicadas si las hay.

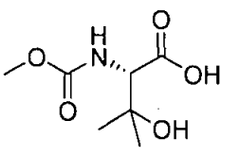
| Extremo | Estructura | Datos |
|---|---|---|
| *Extremo-53a*: (*R*) *Extremo-53b*: (*S*) |  | RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 12,51 (s a, 1H), 7,4 (d, *J* = 7,9, 0,9H), 7,06 (s ap., 0,1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 7,3, 3H). TR = 0,77 minutos (Cond. 2); CL/EM: Anál. calc. para $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184,06; encontrado 184,07, EMAR Calc. para $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184,0586; encontrado 184,0592, |
| *Extremo-54a*: (*R*) *Extremo-54b*: (*S*) |  | RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 12,48 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6, 0,9H), 7,25 (s ap., 0,1H), 3,52 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, |

| | | |
|---|---|---|
| | | 1H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,39-0,35 (m, 1H), 0,31-0,21 (m, 1H). EMAR Calc. para $[M+H]^+$ $C_7H_{12}NO_4$: 174,0766; encontrado 174,0771 |
| *Extremo-55* |  | RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,2, 0,9H), 7,07 (s ap., 0,1H), 5,80-5,72 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 17,1, 1H), 5,04 (d, *J* = 10,4, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H). |
| *Extremo-56* |  | RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3, 0,9H), 6,96 (s ap., 0,1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). |
| *Extremo-57* |  | RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,50 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,7, 0,08H), 7,40 (d, *J* = 7,9, 0,76H), 7,19 (d, *J* = 8,2, 0,07H), 7,07 (d, *J* = 6,7, 0,09H), 4,21-4,12 (m, 0,08H), 4,06-3,97 (m, 0,07H), 3,96-3,80 (m, 0,85H), 3,53 (s, 3H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,4, 3H). LC (Cond. 2): TR = 1,39 CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176,09; encontrado 176,06, |

| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-58* |  | RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,63 (s a, 1H), 7,35 (s,1H), 7,31 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54(dd, *J* = 15,5, 5,4, 1H), 2,43 (dd, *J* = 15,6, 8,0, 1H). TR = 0,16 min (Cond. 2); CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_6H_{11}N_2O_5$: 191,07; encontrado 191,14, |
| *Extremo-59a*: (*R*) *Extremo-59b*: (*S*) |  | RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,49 (s a, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,3, 0,89H), 7,04 (s a, 0,11H), 4,00-3,95 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 7,3, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,2, 3H). EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162,0766; encontrado 162,0771, |
| *Extremo-60* |  | El material en bruto se purificó con una HPLC de fase inversa ($H_2O$/MeOH/TFA), produciendo un aceite viscoso incoloro que cristalizó, dando un sólido de color blanco después de la exposición a alto vacío. RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,38 (s a, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dos s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_6H_{10}NO_4$: 160,0610; encontrado 160,0604, |

| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-61* |  | RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,27 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162,0766; encontrado 162,0765, |
| *Extremo-62* |  | RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,74 (s a, 1H), 4,21 (d, *J* = 10,3, 0,6H), 4,05 (d, *J* = 10,0, 0,4H), 3,62/3,60 (dos singletes, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,3, 3H), 0,81 (d, *J* = 6,6, 3H). CL/EM: Anál. calc. para $[M-H]^-$ $C_8H_{14}NO_4$: 188,09; encontrado 188,05, |
| *Extremo-63* |  | [Nota: la reacción se dejó proceder durante más tiempo del indicado para el procedimiento general.] RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,21 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_4$: 188,09; encontrado 188,19, |
| *Extremo-64* |  | [Nota: la reacción se dejó proceder durante más tiempo del indicado para el procedimiento general.] RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,35 (s a, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (solapamiento s a, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H). |

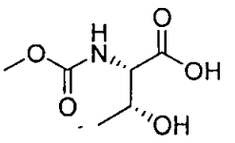
*Extremo-65*



Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) durante 5 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de $Na_2CO_3$ (0,449 g, 4,23 mmol), NaOH (8,2 ml de 1 M/$H_2O$, 8,2 mmol) y ácido (*S*)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (1,04 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó durante 3,75 h más. La mezcla de reacción se lavó con $CH_2Cl_2$ y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado a un valor de pH de 1-2. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se recogió en una mezcla 2:1 de MeOH/$CH_2Cl_2$ (15 ml), se filtró y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria, produciendo el *Extremo*-65 en forma de una espuma semi-viscosa de color blanco (1,236 g). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz): $\delta$ 6,94 (d, $J$ = 8,5, 0,9 H), 6,53 (s a, 0,1H), 3,89 (d, $J$ = 8,8, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

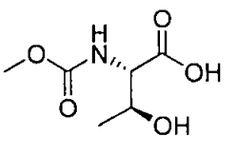
Los *Extremos*-66 y -67 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados disponibles en el mercado empleando el procedimiento descrito para la síntesis del Extremo-65.

*Extremo-66*



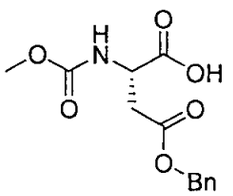
RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,58 (s a, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,3, 0,13H), 6,81 (d, *J* = 8,8, 0,67H), 4,10-4,02 (m, 1,15H), 3,91 (dd, *J* = 9,1, 3,5, 0,85H), 3,56 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,2, 3H). [Nota: sólo se indicaron las señales dominantes de NH].

*Extremo-67*



RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,51 (s a, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4, 0,75H), 7,12 (d a, *J* = 0,4, 0,05H), 6,86 (s a, 0,08H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,3, 3H). [Nota: sólo se indicaron las señales dominantes de NH].

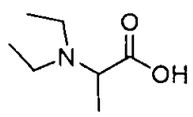
*Extremo-68*



Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,38 ml, 4,9 mmol) a una mezcla de NaOH 1 N (ac.) (9,0 ml, 9,0 mmol),

$NaHCO_3$ 1 M (ac.) (9,0 ml, 9,0 mol), éster δ-bencílico del ácido *L*-aspártico (1,0 g, 4,5 mmol) y dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3 h y después se lavó con acetato de etilo (50 ml, 3 x). La fase acuosa se acidificó con HCl 12 N a un pH ~ 1-2 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo el *Extremo*-68 en forma de un aceite de color amarillo claro (1,37 g; la masa está por encima del rendimiento teórico, y el producto se usó sin purificación adicional). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,88 (s a, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 5,13 (d, *J* = 12,8, 1H), 5,10 (d, *J* = 12,9, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,87 (dd, *J* = 16,2, 5,5, 1H), 2,71 (dd, *J* =16,2, 8,3, 1H). LC (Cond. 2): TR = 1,90 min; CL/EM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{16}NO_6$: 282,10; encontrado 282,12.

*Extremo-69a y -69b*

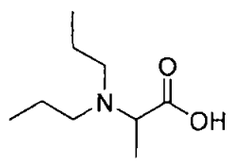


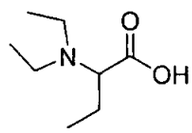
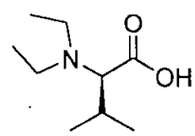
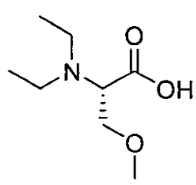
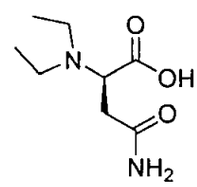
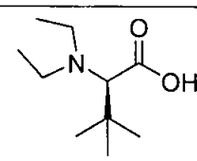

*Extremo-69a: enantiómero (R)*
*Extremo-69b: enantiómero (S)*

Se añadió en extracciones $NaCNBH_3$ (2,416 g, 36,5 mmol) a una solución enfriada (~15°C) en agua (17 ml)/MeOH (10 ml) de alanina (1,338 g, 15,0 mmol). Unos minutos después, se añadió gota a gota acetaldehído (4,0 ml, 71,3 mmol) durante 4 min,

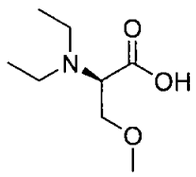
el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 6 h. Se añadió una cantidad adicional de acetaldehído (4,0 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente HCl hasta que el pH alcanzó ~1,5 y la mezcla resultante se calentó durante 1 h a 40°C. La mayor parte del componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó con una resina de intercambio iónico Dowex ® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con $NH_4OH$ diluido, preparado mezclando 18 ml de $NH_4OH$ y 282 ml de agua), produciendo el *Extremo*-69 (2,0 g) en forma de un sólido higroscópico blando de color blanquecino. RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,44 (c, *J* = 7,1, 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 7,1, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,3, 6H).

Los *Extremos-70* a *-74x* se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Extremo-69 empleando materiales de partida apropiados.

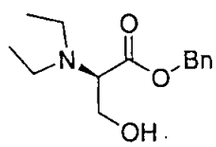
| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-70a*: (*R*) *Extremo-70b*: (*S*) |  | RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,42 (c, *J* = 7,1, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 7,3, 3H), 0,85 (t, *J* = 7,5, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174,15; encontrado 174,13, |

| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-71a*: (*R*)<br>*Extremo-71b*: (*S*) |  | RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 3,18-3,14 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,2, 6H), 0,91 (t, *J* = 7,3, 3H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_8H_{18}NO_2$: 160,13; encontrado 160,06, |
| *Extremo-72* |  | RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 2,77-2,66 (m, 3H), 2,39-2,31 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 0,98 (t, *J* = 7,1, 6H), 0,91 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,5, 3H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174,15; encontrado 174,15, |
| *Extremo-73* |  | RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,5 (s a, 1H), 3,77 (dd, *J* = 10,8, 4,1,1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 4H), 1,13 (t, *J* = 7,2, 6H). |
| *Extremo-74* |  | RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,54 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,81 (t, *J* = 6,6, k,1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,63 (dd, *J* = 15,6, 7,0, 1H), 2,36 (dd, *J* = 15,4, 6,3, 1H), 1,09 (t, *J* = 7,2, 6H). TR = 0,125 minutos (Cond. 2); CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 189,12; encontrado 189,13, |
| *Extremo-74x* |  | CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{22}NO_2$: 188,17; encontrado 188,21 |

*Extremo-75*



*Extremo-75, etapa a*



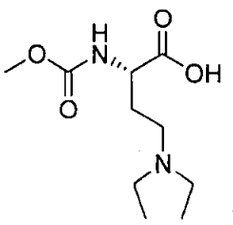
Se añadió $NaBH_3CN$ (1,6 g, 25,5 mmol) a una solución enfriada (baño de hielo/agua) en agua (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6 mmol). Se añadió gota a gota acetaldehído (1,5 ml, 12,5 mmol) durante 5 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 2 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con HCl 12 N y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se purificó con una HPLC de fase inversa ($MeOH/H_2O$/TFA), produciendo la sal TFA de 2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoato de (*R*)-bencilo en forma de un aceite viscoso incoloro (1,9 g). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 9,73 (s a, 1H), 7,52-7,36 (m, 5H), 5,32 (d, *J* = 12,2, 1H), 5,27 (d, *J* = 12,5, 1H), 4,54-4,32 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,43-3,21 (m, 4H), 1,23 (t, *J* = 7,2, 6H). CL/EM (Cond. 2): TR = 1,38 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{22}NO_3$: 252,16; encontrado 252,19.

000329

*Extremo-75*

Se añadió NaH (0,0727 g, 1,82 mmol, al 60%) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (3,0 ml) de la sal TFA de 2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoato de (*R*)-bencilo (0,3019 g, 0,8264 mmol) preparada anteriormente y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (56 µl, 0,90 mmol) y la agitación se continuó durante 18 h mientras se dejaba descongelar el baño en condiciones ambientales. La reacción se interrumpió con agua, se cargó sobre un cartucho MCX (6 g) preacondicionado con MeOH, y se lavó con metanol seguido de elución del compuesto con $NH_3$ 2 N/Metanol. La retirada del componente volátil al vacío produjo el *Extremo*-75, contaminado con ácido (*R*)-2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoico, en forma de un semi-sólido de color amarillo (100 mg). El producto se usó tal cual sin purificación adicional.

*Extremo-76*



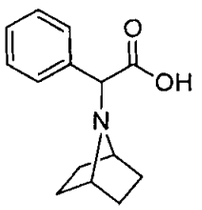
Se añadió en extracciones $NaCNBH_3$ (1,60 g, 24,2 mmol) a una solución enfriada (~15°C) en agua/MeOH (12 ml cada uno) de ácido (*S*)-4-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanoico (2,17 g, 9,94 mmol). Unos minutos más tarde, se añadió gota a

gota acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) durante 2 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3,5 h. Se añadió una cantidad adicional de acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) y la reacción se agitó durante 20,5 h. La mayor parte del componente de MeOH se retiró al vacío y la mezcla restante se trató con HCl concentrado hasta que su pH alcanzó ~ 1,0 y después se calentó durante 2 h a 40°C. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se trató con HCl 4 M/dioxano (20 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 7,5 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó con resina de intercambio iónico Dowex ® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con $NH_4OH$ diluido, preparado a partir 18 ml de $NH_4OH$ y 282 ml de agua), produciendo el intermedio ácido (*S*)-2-amino-4-(dietilamino)butanoico en forma de un sólido de color blanquecino (1,73 g).

Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) durante 11 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de $Na_2CO_3$ (0,243 g, 2,29 mmol), NaOH (4,6 ml de 1 M/$H_2O$, 4,6 mmol) y el producto anterior (802,4 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 55 min y después el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó durante 5,25 h más. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de agua, se lavó con $CH_2Cl_2$ (30 ml, 2 x) y la fase

acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado a un valor de pH de 2. Después, el componente volátil se retiró al vacío y el material en bruto se liberó de la base con resina MCX (6,0 g; la columna se lavó con agua y la muestra se eluyó con $NH_3$ 2,0 M/MeOH), produciendo el *Extremo*-76 impuro en forma de un sólido de color blanquecino (704 mg). RMN de $^1H$ (MeOH-$d_4$, $\delta$ = 3,29 ppm, 400 MHz): $\delta$ 3,99 (dd, *J* = 7,5, 4,7, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,25-3,06 (m, 6H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,3, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{21}N_2O_4$: 233,15; encontrado 233,24.

*Extremo-77a y -77b*

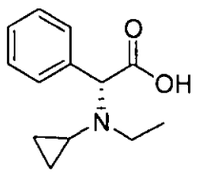



*Extremo-77a: enantiómero-1*
*Extremo-77b: enantiómero-2*

La síntesis del *Extremo*-77 se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Extremo-7 usando 7-azabiciclo[2.2.1]heptano para la etapa de desplazamiento de $SN_2$ y realizando la separación enantiomérica del intermedio 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo usando las siguientes condiciones: el intermedio (303,7 mg) se disolvió en etanol y la solución resultante se inyectó en una columna de HPLC quiral (columna Chiracel AD-H, 30 x 250 mm, 5 um) eluyendo con $CO_2$ al 90%-EtOH al 10% a 70 ml/min, y

a una temperatura de 35°C, proporcionando 124,5 mg del enantiómero-1 y 133,8 mg del enantiómero-2. Estos ésteres bencílicos se hidrogenolizaron de acuerdo con la preparación del Extremo-7, proporcionando el Extremo-77: RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, □ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (s a ap., 2H), 2,08-1,88 (m, 4 H), 1,57-1,46 (m, 4H). LC (Cond. 1): TR = 0,67 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2$: 232,13; encontrado 232,18, EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2$: 232,1338; encontrado 232,1340.

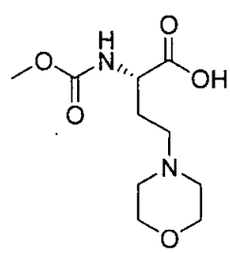
*Extremo-78*




Se añadió $NaCNBH_3$ (0,5828 g, 9,27 mmol) a una mezcla de la sal HCl de ácido (*R*)-2-(etilamino)-2-fenilacético (un intermedio en la síntesis del Extremo-3; 0,9923 mg, 4,60 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmol) en MeOH (10 ml) y la mezcla semi-heterogénea se calentó a 50°C con un baño de aceite durante 20 h. Se añadieron más cantidad de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (150 mg, 0,86 mmol) y $NaCNBH_3$ (52 mg, 0,827 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 3,5 h más. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó a un valor de pH de ~2 con HCl concentrado, la mezcla se filtró y el filtrado se sometió

a evaporación rotatoria. El material en bruto resultante se recogió en *i*-PrOH (6 ml), se calentó para producir la disolución, la parte no disuelta se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Aproximadamente 1/3 del material en bruto resultante se purificó con una HPLC de fase inversa ($H_2O$/MeOH/TFA), produciendo la sal TFA del Extremo-78 en forma de un aceite viscoso incoloro (353 mg). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz; después del intercambio de $D_2O$): $\delta$ 7,56-7,49 (m, 5H), 5,35 (S, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (s a ap., 1H), 2,66 (m, 1H), 1,26 (t, $J$ = 7,3, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,83-0,44 (m, 3H). LC (Cond. 1): TR = 0,64 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220,13; encontrado 220,21, EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220,1338; encontrado 220,1343.

*Extremo-79*



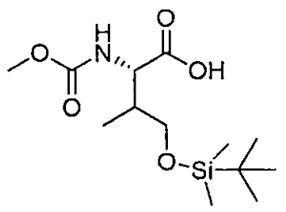
Se burbujeó ozono a través de una solución enfriada (-78°C) en $CH_2Cl_2$ (5,0 ml) del *Extremo*-55 (369 mg, 2,13 mmol) durante aproximadamente 50 min hasta que la mezcla de reacción alcanzó un tinte de color azul. Se añadió $Me_2S$ (10 gotas de pipeta) y la mezcla de reacción se agitó durante 35

min. El baño a -78°C se reemplazó por un baño a -10°C, la agitación se continuó durante 30 min más y después el componente volátil se retiró al vacío, produciendo un aceite viscoso incoloro.

Se añadió $NaBH_3CN$ (149 mg, 2,25 mmol) a una solución en MeOH (5,0 ml) del material en bruto anterior y morfolina (500 µl, 5,72 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4 h. Se enfrió a la temperatura de un baño de hielo-agua y se trató con HCl concentrado, llevando su pH a ~2,0, y después se agitó durante 2,5 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó con una combinación de resina MCX (lavada con MeOH; elución con $NH_3$ 2,0 N/MeOH) y una HPLC de fase inversa ($H_2O$/MeOH/TFA), produciendo el *Extremo*-79 que contenía una cantidad desconocida de morfolina.

Con el fin de consumir el contaminante de morfolina, el material anterior se disolvió en $CH_2Cl_2$ (1,5 ml), se trató con $Et_3N$ (0,27 ml, 1,94 mmol) seguido de anhídrido acético (0,10 ml, 1,06 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 18 h. Se añadieron THF (1,0 ml) y $H_2O$ (0,5 ml) y la agitación se continuó durante 1,5 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo resultante se pasó a través de resina MCX (lavada con MeOH; elución con $NH_3$ 2,0 N/MeOH), produciendo el *Extremo*-79 impuro en forma de un aceite pardo viscoso, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

*Extremo-80a y -80b*



*Extremo-80a: diastereómero S/S*
*Extremo-80b: diastereómero S/R*

Se añadió gota a gota $SOCl_2$ (6,60 ml, 90,5 mmol) durante 15 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de ácido (*S*)-3-amino-4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (10,04 g, 44,98 mmol) y MeOH (300 ml), el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 29 h. La mayor parte del componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre EtOAc (150 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2 x), y la fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío, produciendo 4-metil 2-aminosuccinato de (*S*)-1-bencilo en forma de un aceite incoloro (9,706 g). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz): □ 7,40-7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t ap., *J* = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, *J* = 15,9, 6,3, 1H), 2,58 (dd, *J* = 15,9, 6,8, 1H), 1,96 (s, 2H). LC (Cond. 1): TR = 0,90 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_4$: 238,11; encontrado 238,22.

Se añadió $Pb(NO_3)_2$ (6,06 g, 18,3 mmol) durante 1 min a una solución en $CH_2Cl_2$ (80 ml) de 4-metil 2-aminosuccinato de (*S*)-1-bencilo (4,50 g, 19,0 mmol), 9-bromo-9-fenil-9*H*-

fluoreno (6,44 g, 20,0 mmol) y $Et_3N$ (3,0 ml, 21,5 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó en condiciones ambientales durante 48 h. La mezcla se filtró, el filtrado se trató con $MgSO_4$ y se filtró de nuevo y el filtrado final se concentró. El material en bruto resultante se sometió a una purificación Biotage (350 g de gel de sílice, elución con $CH_2Cl_2$), produciendo 4-metil 2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)succinato de (*S*)-1-bencilo en forma de un aceite incoloro muy viscoso (7,93 g). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,82 (m, 2H), 7,39-7,13 (m, 16H), 4,71 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,51 (d, *J* = 12,6, 1H), 3,78 (d, *J* = 9,1, NH), 3,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H, parcialmente solapado con disolvente). LC (Cond. 1): TR = 2,16 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{28}NO_4$: 478,20; encontrado 478,19.

Se añadió gota a gota LiHMDS (9,2 ml de 1,0 M/THF, 9,2 mmol) durante 10 min a una solución enfriada (-78°C) en THF (50 ml) de 4-metil 2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)succinato de (*S*)-1-bencilo (3,907 g, 8,18 mmol) y se agitó durante ~1 h. A la mezcla se le añadió gota a gota MeI (0,57 ml, 9,2 mmol) durante 8 min y la agitación se continuó durante 16,5 h mientras el baño de refrigeración se dejaba descongelar a temperatura ambiente. Después de inactivar con una solución saturada de $NH_4Cl$ (5 ml), la mayor parte del componente orgánico se retiró al vacío y el residuo se repartió entre $CH_2Cl_2$ (100 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se secó

($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío y el material en bruto resultante se purificó con un Biotage (350 g de gel de sílice; EtOAc al 25%/hexanos), produciendo 3,65 g de una mezcla diastereomérica 2*S*/3*S* y 2*S*/3*R* de 4-metil 3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo en una proporción ~1,0:0,65 (RMN de $^1H$). La estereoquímica del isómero dominante no se determinó en esta coyuntura, y la mezcla se sometió a la siguiente etapa sin separación. Datos parciales de RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): diastereómero principal, δ 4,39 (d, *J* = 12,3, 1H de $CH_2$), 3,33 (s, 3H, solapado con señal de $H_2O$), 3,50 (d, *J* = 10,9, NH), 1,13 (d, *J* = 7,1, 3H); diastereómero minoritario, δ 4,27 (d, *J* =12,3, 1H de $CH_2$), 3,76 (d, *J* = 10,9, NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d, *J* = 7,0, 3H). LC (Cond. 1): TR = 2,19 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{32}H_{30}NO_4$: 492,22; encontrado 492,15.

Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (20,57 ml de 1,0 M en hexanos, 20,57 mmol) durante 10 min a una solución enfriada (-78°C) en THF (120 ml) de 4-metil 3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)succinato de (2*S*)-1-bencilo (3,37 g, 6,86 mmol) preparada anteriormente y se agitó a -78°C durante 20 h. La mezcla de reacción se retiró del baño de refrigeración, se vertió rápidamente en $H_3PO_4$ ~1 M/$H_2O$ (250 ml) con agitación y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 2 x). La fase orgánica combinada se lavó con

salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. se preparó una malla de gel de sílice del material en bruto y se sometió a cromatografía (EtOAc al 25%/hexanos; elución por gravedad), produciendo 1,1 g de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2*S*,3*S*)-bencilo, contaminado con alcohol bencílico, en forma de un aceite viscoso incoloro y 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2*S*,3*R*)-bencilo que contenía el estereoisómero (2*S*,3*R*) como una impureza. La última muestra se sometió de nuevo a las mismas condiciones de purificación por cromatografía en columna, produciendo 750 mg de material purificado en forma de una espuma de color blanco. [Nota: el isómero (2*S*,3*S*) eluye antes que el isómero (2*S*,3*R*) en las condiciones anteriores]. Isómero (2*S*,3*S*): RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (m, 2H), 7,39-7,08 (m, 16H), 4,67 (d, *J* = 12,3, 1H), 4,43 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,21 (t ap., *J* = 5,2, OH), 3,22 (d, *J* = 10,1, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), ~2,5 (m, 1H, solapado con la señal del disolvente), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,8, 3H). LC (Cond. 1): TR = 2,00 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464,45; encontrado 464,22. Isómero (2*S*,3*R*): RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,63 (d, J = 12,1, 1H), 4,50 (t ap., *J* = 4,9, 1H), 4,32 (d, *J* = 12,1, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,44 (dd, *J* = 9,0, 8,3, 1H), 1,70 (m, 1H), 0,57 (d, *J* = 6,8, 3H). LC (Cond. 1): TR = 1,92

min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464,45; encontrado 464,52.

Las asignaciones estereoquímicas relativas de los productos de reducción con DIBAL se prepararon basándose en estudios NOE realizados sobre derivados de lactona preparados a partir de cada isómero empleando el siguiente protocolo: se añadió LiHMDS (50 µl de 1,0 M/THF, 0,05 mmol) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (2,0 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2*S*,3*S*)-bencilo (62,7 mg, 0,135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura similar durante ~2 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre $CH_2Cl_2$ (30 ml), agua (20 ml) y una solución acuosa saturada de $NH_4$ Cl (1 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío y el material en bruto resultante se sometió a una purificación Biotage (40 g de gel de sílice; EtOAc al 10-15%/hexanos), produciendo (3*S*,4*S*)-4-metil-3-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona en forma de una película incolora de sólido (28,1 mg). Se elaboró 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2*S*,3*R*)-bencilo de una manera similar a (3*S*,4*R*)-4-metil-3-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona. Isómero de (3*S*,4*S*)-lactona: RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,83 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (t ap., *J* = 8,3, 1H), 3,60 (d, *J* = 5,8, NH), 3,45 (t ap., *J* = 9,2, 1H),

~2,47 (m, 1H, parcialmente solapado con la señal del disolvente), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d, *J* = 6,6, 3H). LC (Cond. 1): TR = 1,98 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,42. Isómero de (3*S*,4*R*)-lactona: RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,89 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,46-7,20 (m, 11H), 3,95 (dd, *J* = 9,1, 4,8, 1H), 3,76 (d, *J* = 8,8, 1H), 2,96 (d, *J* = 3,0, NH), 2,92 (dd, *J* = 6,8, 3, NCH), 1,55 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 7,0, 3H). LC (Cond. 1): TR = 2,03 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,49.

Se añadieron TBDMS-Cl (48 mg, 0,312 mmol) seguido de imidazol (28,8 mg, 0,423 mmol) a una solución en $CH_2Cl_2$ (3 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2*S*,3*S*)-bencilo (119,5 mg, 0,258 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 14,25 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con $CH_2Cl_2$ (30 ml), se lavó con agua (15 ml) y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con un Biotage (40 g de gel de sílice; EtOAc al 5%/hexanos), produciendo 4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2*S*,3*S*)-bencilo, contaminado con impurezas basadas en TBDMS, en forma de un aceite viscoso incoloro (124,4 mg). Se elaboró 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2*S*,3*R*)-bencilo de forma

similar a 4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2*S*,3*R*)-bencilo. Isómero de éter de (2*S*,3*S*)-sililo: RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, *J* = 4,1, 1H), 7,80 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,38-7,07 (m, 16 H), 4,70 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,42 (d, *J* = 12,3, 1H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,56 (dd, *J* = 10,1, 5,5, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,8, 3H), 0,70 (s, 9H), -0,13 (s, 3H), -0,16 (s, 3H). LC (Cond. 1, donde el tiempo de modalidad se prolongó hasta 4 min): TR = 3,26 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{44}NO_3Si$: 578,31; encontrado 578,40. Isómero de éster de (2*S*,3*R*)-sililo: RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,1, 1H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,66 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,4, 1H), 3,61 (dd, *J* = 9,9, 5,6, 1H), 3,45 (d, *J* = 9,5, 1H), 3,41 (dd, *J* = 10, 6,2, 1H), 2,55 (dd, *J* = 9,5, 7,3, 1H), 1,74 (m, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,61 (d, *J* = 7,1, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).

Se adhirió un globo de hidrógeno a una mezcla de 4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2*S*,3*S*)-bencilo (836 mg, 1,447 mmol) y Pd al 10%/C (213 mg) en EtOAc (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~ 21 h, momento en el que el globo se recargó con $H_2$ según fue necesario. La mezcla de reacción se diluyó con $CH_2Cl_2$ y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite-545®) y la capa se lavó con EtOAc (200 ml), EtOAc/MeOH (mezcla 1:1, 200 ml) y MeOH (750

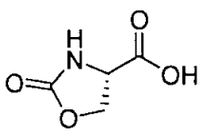
ml). La fase orgánica combinada se concentró, se preparó una malla de gel de sílice a partir del material en bruto resultante y se sometió a una cromatografía ultrarrápida (mezcla 8:2:1 de EtOAc/i-PrOH/$H_2O$), produciendo ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico en forma de un sólido esponjoso de color blanco (325 mg). Se elaboró 4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2*S*,3*R*)-bencilo de forma similar a ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico. Isómero de (2*S*,3*S*)-amino ácido: RMN de $^1H$ (Metanol-$d_4$, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76 (dd, *J* = 10,5, 5,2, 1H), 3,73 (d, *J* = 3,0, 1H), 3,67 (dd, *J* = 10,5, 7,0, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 7,0, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248,17; encontrado 248,44. Isómero de (2*S*,3*R*)-amino ácido: RMN de $^1H$ (Metanol-$d_4$, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76-3,75 (m, 2H), 3,60 (d, *J* = 4,1, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 7,3, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248,17; encontrado 248,44.

Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0 M/$H_2O$, 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y $Na_2CO_3$ (11,9 mg, 0,112 mmol) y se sonicaron durante aproximadamente 1 min para realizar la disolución de los reactivos. Después, la mezcla se enfrió con un baño de hielo-

agua, se añadió cloroformiato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) durante 30 s y la agitación vigorosa se continuó a una temperatura similar durante 40 min y después a temperatura ambiente durante 2,7 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se enfrió con un baño de hielo-agua y se trató gota a gota con una solución acuosa 1,0 N de HCl (~0,23 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con $CH_2Cl_2$ (15 ml, 2 x). La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío, produciendo el *Extremo*-80a en forma de un sólido de color blanquecino. Se elaboró ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico de forma similar al *Extremo*-80b. *Extremo*-80a: RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz), 12,57 (s a, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3, 0,3H), 7,19 (d, *J* = 8,8, 0,7H), 4,44 (dd, *J* = 8,1, 4,6, 0,3H), 4,23 (dd, *J* = 8,7, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dos singletes, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, solapado con señal de *t*-Bu), 0,79 (d, *J* = 7, 2,1H), 0,02/0,01/0,00 (solapamiento de tres singletes, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado 328,46, *Extremo*-80b: RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, $\delta$ = 7,24 ppm, 400 MHz), 6,00 (d a, *J* = 6,8, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,1, 3,1, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,5, 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd, *J* = 10,6, 4,8, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 7,1, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado

328,53. Los productos en bruto se utilizaron sin purificación adicional.

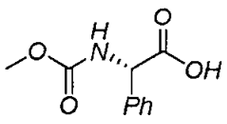
*Extremo-81*



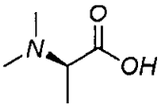
Se preparó de acuerdo con el protocolo descrito por Falb et al. *Synthetic Communications* 1993, *23*, 2839.

*Extremo-82 a Extremo-85*

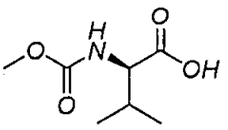
Del *Extremo*-82 a *Extremo*-85 se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para el Extremo-51 o el Extremo-13. Las muestras mostraron perfiles espectrales similares a los de sus enantiómeros (es decir, *Extremo*-4, *Extremo*-13, *Extremo*-51 y *Extremo*-52, respectivamente).



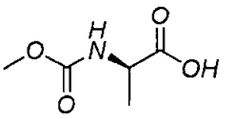
*Extremo-82*



*Extremo-83*

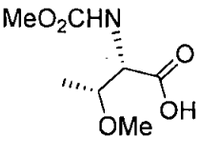


*Extremo-84*



*Extremo-85*

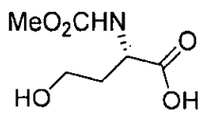
*Extremo-86*



A una mezcla de *O*-metil-*L*-treonina (3,0 g, 22,55 mmol) y

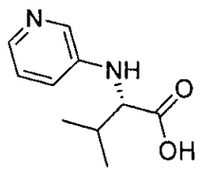
NaOH (0,902 g, 22,55 mmol) en $H_2O$ (15 ml) se le añadió gota a gota $ClCO_2Me$ (1,74 ml, 22,55 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó en agitación durante 12 h y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml) y MeOH al 10% en $CH_2Cl_2$ (250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, produciendo un aceite incoloro (4,18 g, 97%) que era de suficiente pureza para el uso en etapas posteriores. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,19 (s, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_7H_{13}NO_5$: 191; encontrado: 190 $(M-H)^-$.

*Extremo-87*




A una mezcla de *L*-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol) y $Na_2CO_3$ (2,08 g, 19,59 mmol) en $H_2O$ (15 ml) se le añadió gota a gota $ClCO_2Me$ (0,76 ml, 9,79 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó en agitación durante 48 h y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, produciendo un sólido incoloro (0,719 g, 28%) que era de suficiente pureza para el uso en etapas posteriores. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,23 (dd, *J* = 4,5, 9,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 2,08 - 2,14 (m, 1H), 1,82 - 1,89 (m, 1H). CLEM: Anál. calc. para $C_7H_{13}NO_5$: 191; encontrado: 192 $(M+H)^+$.

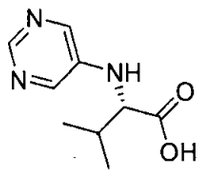
*Extremo-88*




Una mezcla de *L*-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol), $K_2CO_3$ (2,45 g, 17,7 mmol) y CuI (169 mg, 0,887 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en $H_2O$ (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de $H_2O$ y las fases ac. combinadas se acidificaron aprox. a pH 2 con HCl 6 N. El volumen se redujo a aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó en reposo durante 20 min y se cargó sobre una capa de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). La capa se lavó con $H_2O$ (200 ml), MeOH (200 ml), y después $NH_3$ (3 M en MeOH, 2 x 200 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en $H_2O$, se congeló y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62%). RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,00 (s, a, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,01 (s, a, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,75 (s, a, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04 - 2,06 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc.

para $C_{10}H_{14}N_2O_2$: 194; encontrado: 195 $(M+H)^+$.

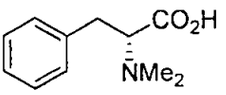
*Extremo-89*



Una mezcla de *L*-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol), $K_2CO_3$ (2,40 g, 17,4 mmol) y CuI (179 mg, 0,94 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en $H_2O$ (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de $H_2O$ y las fases ac. combinadas se acidificaron a aprox. pH 2 con HCl 6 N. El volumen se redujo a aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó en reposo durante 20 min y se cargó sobre una capa de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). la capa se lavó con $H_2O$ (200 ml), MeOH (200 ml), y después $NH_3$ (3 M en MeOH, 2 x 200 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en $H_2O$, se congeló y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62%). La RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) mostró que la mezcla contenía valina y no pudo estimarse la pureza. El material se usó tal cual en reacciones posteriores. CLEM: Anál. calc.

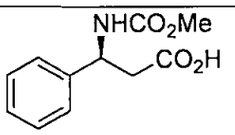
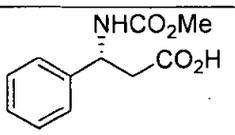
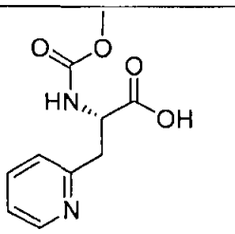
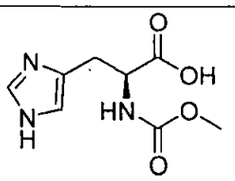
para $C_9H_{13}N_3O_2$: 195; encontrado: 196 $(M+H)^+$.

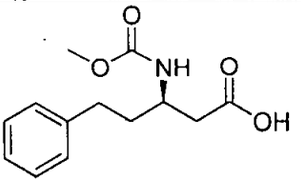
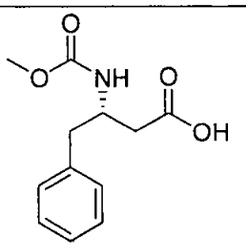
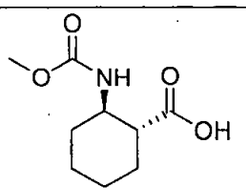
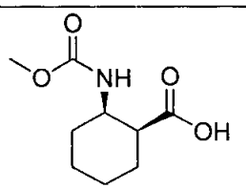
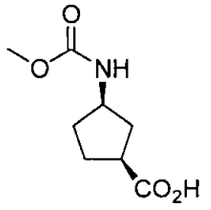
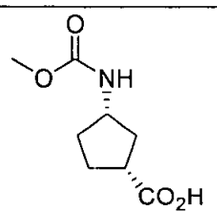
*Extremo-90*

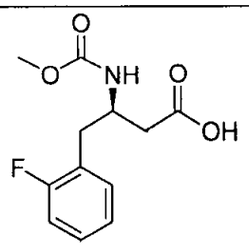
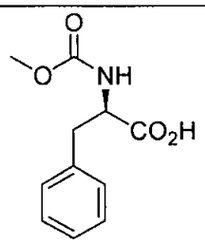
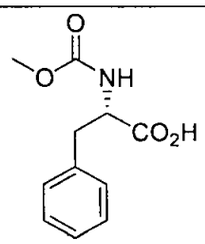
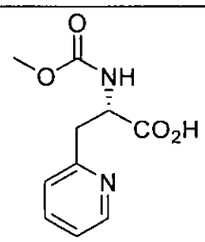
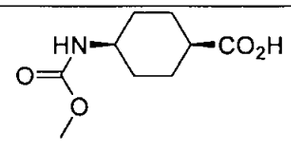
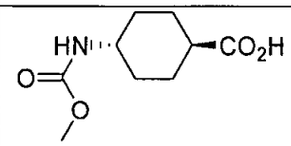


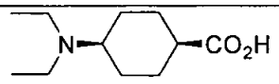

El *Extremo*-90 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Extremo-1. El material en bruto se usó tal cual en etapas posteriores. CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; encontrado: 192 $(M-H)^-$.

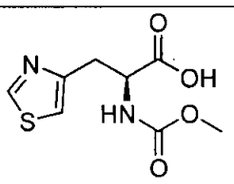
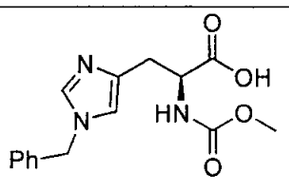
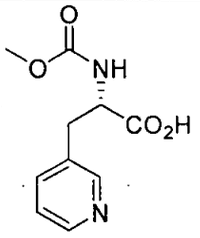
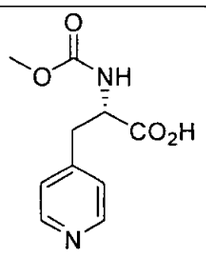
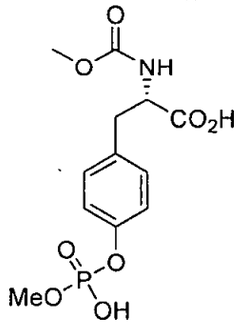
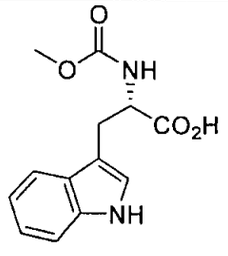
Los siguientes extremos se prepararon de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del extremo 51 a menos que se indique lo contrario:

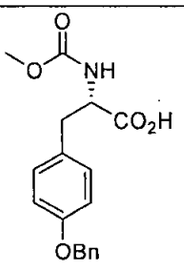
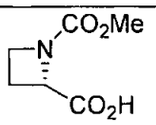
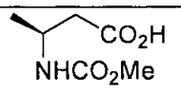
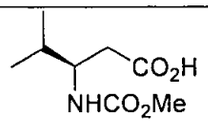
| Extremo | Estructura | CLEM |
|---|---|---|
| *Extremo-91* |   | CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$. |
| *Extremo-92* |   | CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$. |
| *Extremo-93* |   | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-94* |   | CLEM: Anál. calc. para $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$. |

| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-95* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{13}H_{17}NO_4$: 251; encontrado: 250 $(M-H)^-$. |
| *Extremo-96* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; encontrado: 236 $(M-H)^-$. |
| *Extremo-97* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_9H_{15}NO_4$: 201; encontrado: 200 $(M-H)^-$. |
| *Extremo-98* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_9H_{15}NO_4$: 201; encontrado: 202 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-99* |  | RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 2H). |
| *Extremo-99a* |  | RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 2H). |

| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-100* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{12}H_{14}NO_4F$: 255; encontrado: 256 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-101* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$. |
| *Extremo-102* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$ |
| *Extremo-103* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-104* |  | RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3,60 (s, 3H), 3,50 - 3,53 (m, 1H), 2,66 - 2,69 y 2,44 - 2,49 (m, 1H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 1,62 - 1,74 (m, 4H), 1,51 - 1,62 (m, 2H). |
| *Extremo-105* |  | RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3,60 (s, 3H), 3,33 - 3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido por el disolvente), 2,37 - 2,41 y 2,16 - 2,23 (m, 1H), 1,94 - 2,01 (m, 4H), 1,43 - 1,53 (m, |

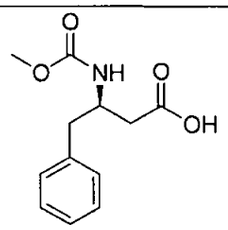
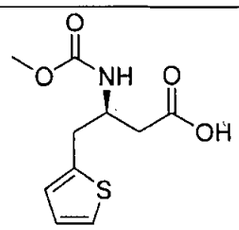
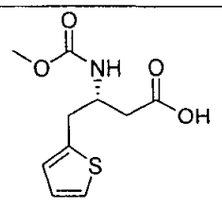
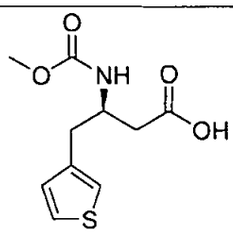
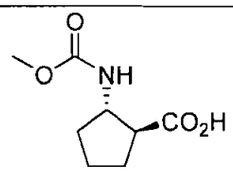
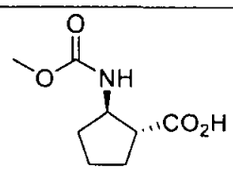
| | | |
|---|---|---|
| | | 2H), 1,17 - 1,29 (m, 2H). |
| *Extremo-106* |  Se preparó a partir de ácido *cis*-4-aminociclohexano carboxílico y acetaldehído empleando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Extremo-2, La sal HCl en bruto se pasó a través de MCX (lavada con $MeOH/H_2O/CH_2Cl_2$; elución con $NH_3$ 2 N/MeOH), produciendo un aceite, que se disolvió en $CH_3CN/H_2O$ y se liofilizó, produciendo un sólido de color castaño. | RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3,16 (c, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,38 - 2,41 (m, 1H), 2,28 - 2,31 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,74 (ap., ddd *J* = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (dt ap., *J* = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H) |

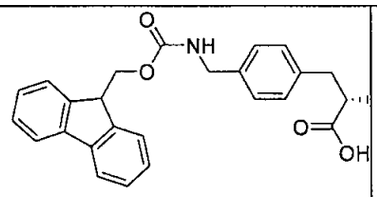
| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-107* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_8H_{10}N_2O_4S$: 230; encontrado: 231 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-108* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{15}H_{17}N_3O_4$: 303; encontrado: 304 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-109* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-110* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-111* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{12}H_{16}NO_8P$: 333; encontrado: 334 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-112* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{13}H_{14}N_2O_4$: 262; encontrado: 263 $(M+H)^+$. |

| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-113* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{18}H_{19}NO_5$: 329; encontrado: 330 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-114* |  | RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,82 - 4,84 (m, 1H), 4,00 - 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, a, 2H) |
| *Extremo-115* |  | RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,13 (s, a, 1H), 4,13 (s, a, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 3H). |
| *Extremo-116* |  | RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54 - 2,61 (m, 2H), 1,88 (sept., *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H). |

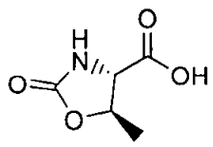
*Extremo-117 a Extremo-123*

Para la preparación del Extremo-117 a *Extremo*-123, los aminoácidos de Boc se obtuvieron a partir de fuentes comerciales y se desprotonaron por tratamiento con TFA al 25% en $CH_2Cl_2$. Después de que se completara la reacción, tal como se determinó mediante análisis por CLEM, los disolventes se retiraron al vacío y la sal TFA correspondiente del aminoácido se carbamoiló con cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el Extremo-51.

| Extremo | Estructura | CLEM |
|---|---|---|
| *Extremo-117* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; encontrado: 238 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-118* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-119* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-120* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$. |
| *Extremo-121* |  | RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,06 - 4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 y 2,66 (s, a, 1H), 1,86 - 2,10 (m, 3H), 1,64 - 1,76 (m, 2H), 1,44 - 1,53 (m, 1H). |
| *Extremo-122* |  | El perfil de RMN de $^1H$ es similar al de su enantiómero, Extremo-121. |

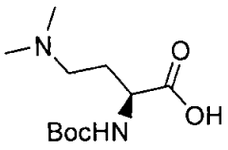
| | | |
|---|---|---|
| *Extremo-123* |  | CLEM: Anál. calc. para $C_{27}H_{26}N_2O_6$: 474; encontrado: 475 $(M+H)^+$. |

*Extremo*-124



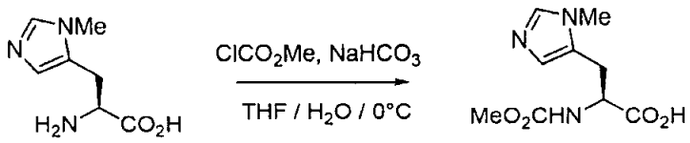
La sal clorhidrato de éster *terc*-butílico de *L*-treonina se carbamoiló de acuerdo con el procedimiento para el Extremo-51. La mezcla de reacción en bruto se acidificó con HCl 1 N a pH ~1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, dando un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. La fase acuosa se concentró al vacío, la mezcla resultante del producto y las sales inorgánicas se trituró con EtOAc-$CH_2Cl_2$-MeOH (1:1:0,1) y después la fase orgánica se concentró al vacío, dando un aceite incoloro que se demostró mediante análisis por CLEM que era el producto deseado. Las dos extracciones se combinaron, dando 0,52 g de un sólido. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 4,60 (m, 1H), 4,04 (d, $J$ = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, $J$ = 6,3 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_5H_7NO_4$: 145; encontrado: 146 $(M+H)^+$.

*Extremo*-125




A una suspensión de $Pd(OH)_2$, (20%, 100 mg), formaldehído acuoso (al 37% en peso, 4 ml) y ácido acético (0,5 ml) en metanol (15 ml) se le añadió ácido (*S*)-4-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanoico (1 g, 4,48 mmol). La reacción se purgó varias veces con hidrógeno y se agitó durante una noche con un globo de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite®) y el componente volátil se retiró al vacío. El material en bruto resultante se usó tal cual para la siguiente etapa. CL/EM: Anál. calc. para $C_{11}H_{22}N_2O_4$: 246; encontrado: 247 $(M+H)^+$.

*Extremo*-126



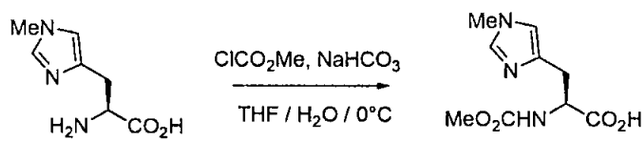

*cj-25* *extremo-126*

Este procedimiento es una modificación del usado para preparar el *Extremo*-51. A una suspensión de 3-metil-*L*-histidina (0,80 g, 4,70 mmol) en THF (10 ml) y $H_2O$ (10 ml) a 0°C se le añadió $NaHCO_3$ (0,88 g, 10,5 mmol). La mezcla resultante se trató con $ClCO_2Me$ (0,40 ml, 5,20 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 0°C. Después de agitar durante

aprox. 2 h, el análisis por CLEM no mostró material de partida restante. La reacción se acidificó a pH 2 con HCl 6 N.

Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se suspendió en 20 ml de MeOH al 20% en $CH_2Cl_2$. La mezcla se filtró y se concentró, dando una espuma de color amarillo claro (1,21 g). Los análisis por CLEM y RMN de $^1H$ mostraron que el material era una mezcla 9:1 del éster metílico y el producto deseado. Este material se recogió en THF (10 ml) y $H_2O$ (10 ml), se enfrió a 0°C y se añadió LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol). Después de agitar durante aprox. 1 h, el análisis por CLEM no mostró éster restante. Por lo tanto, la mezcla se acidificó con HCl 6 N y los disolventes se retiraron al vacío. Los análisis por CLEM y RMN de $^1H$ confirmaron la ausencia del éster. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal HCl contaminada con sales inorgánicas (1,91 g, >100%). El compuesto se usó tal cual en etapas posteriores sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,84, (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,52 (dd, *J* = 5,0, 9,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 4,5, 15,6 Hz, 1H, parcialmente oscurecido por el disolvente), 3,12 (dd, *J* = 9,0, 15,6 Hz, 1H).CLEM: Anál. calc. para $C_9H_{13}N_3O_4$: 227,09; encontrado: 228,09 $(M+H)^+$.

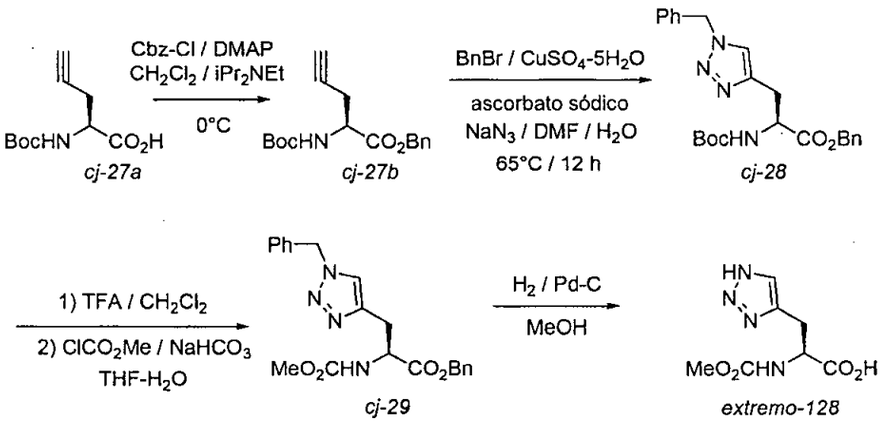
*Extremo*-127



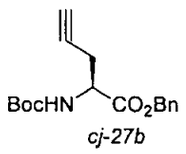

*cj-26* *extremo-127*

El *Extremo*-127 se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Extremo-126 anterior partiendo de ácido (*S*)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,11 g, 6,56 mmol), $NaHCO_3$ (1,21 g, 14,4 mmol) y $ClCO_2Me$ (0,56 ml, 7,28 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal HCl (1,79 g, >100%) contaminada con sales inorgánicas. Los análisis por CLEM y RMN de $^1H$ mostraron la presencia de aprox. un 5% del éster metílico. La mezcla en bruto se usó tal cual sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (dd, *J* = 5,0, 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,08 (m, 1H); CLEM: Anál. calc. para $C_9H_{13}N_3O_4$: 227,09; encontrado: 228 $(M+H)^+$.

*Preparación del Extremo*-128

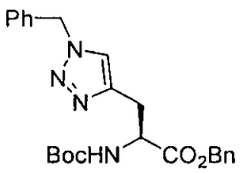



Etapa 1. Preparación de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-ionato de (*S*)-bencilo (cj-27b).



A una solución de *cj-27a* (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) e $iPr_2NEt$ (1,7 ml, 9,8 mmol) en $CH_2Cl_2$ (100 ml) a 0°C se le añadió Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). La solución se dejó en agitación durante 4 h a 0°C, se lavó ($KHSO_4$ 1 N y salmuera), se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (TLC, 6:1 de hex:EtOAc), dando el compuesto del título (1,30 g, 91%) en forma de un aceite incoloro. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (s, 5H), 5,35 (d, a, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,53 (m, 1H), 2,68 - 2,81 (m, 2H), 2,00 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). CLEM: Anál. calc. para $C_{17}H_{21}NO_4$: 303; encontrado: 304 $(M+H)^+$.

Etapa 2. Preparación de 3-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoato de (*S*)-bencilo (cj-28).



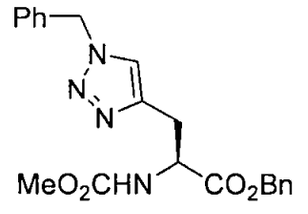

*cj-28*

A una mezcla de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-ionato de (*S*)-bencilo (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato sódico (0,036 g, 0,18 mmol), $CuSO_4$-$5H_2O$ (0,022 g, 0,09 mmol) y $NaN_3$ (0,13 g, 2,1 mmol) en DMF-$H_2O$ (5 ml, 4:1) a ta se le añadió BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C. Después de 5 h, el análisis por CLEM indicó una baja

conversión. Se añadió una porción adicional de $NaN_3$ (100 mg) y el calentamiento se continuó durante 12 h. La reacción se vertió en EtOAc y $H_2O$ y se agitó. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó ($H_2O$ x 3 y salmuera), se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó de forma ultrarrápida (Biotage, 40+M, MeOH al 0-5% en $CH_2Cl_2$; TLC, MeOH al 3% en $CH_2Cl_2$), produciendo un aceite de color amarillo claro que solidificó después de un periodo de reposo (748,3 mg, 104%). El análisis por RMN fue coherente con el producto deseado pero sugiere la presencia de DMF. El material se usó tal cual sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,84 (s, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (dd, *J* = 1,0, 5,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 5,3, 14,7 Hz), 2,96 (dd, *J* = 9,1, 14,7 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H).

CLEM: Anál. calc. para $C_{24}H_{28}N_4O_4$: 436; encontrado: 437 $(M+H)^+$.

Etapa 3. Preparación de 3-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (*S*)-bencilo (cj-29).

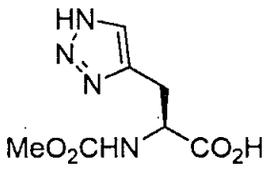



*cj-29*

A una solución de 3-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-

2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoato de (*S*)-bencilo (0,52 g, 1,15 mmol) en $CH_2Cl_2$ se le añadió TFA (4 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, dando un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. Este material se disolvió en THF-$H_2O$ y se enfrió a 0°C. Se añadió $NaHCO_3$ sólido (0,25 g, 3,00 mmol) seguido de $ClCO_2Me$ (0,25 ml, 3,25 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla se acidificó a pH ~2 con HCl 6 N y después se vertió en $H_2O$-EtOAc. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo 2 veces con EtOAc. Las fases org. combinadas se lavaron ($H_2O$ y salmuera), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite incoloro (505,8 mg, 111%. El análisis por RMN sugirió la presencia de una impureza no identificada) que solidificó mientras permanecía en reposo en la bomba. El material se usó tal cual sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 5,6, 14,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 9,6, 14,7 Hz, 1H). CLEM: Anál. calc. para $C_{21}H_{22}N_4O_4$: 394; encontrado: 395 $(M+H)^+$.

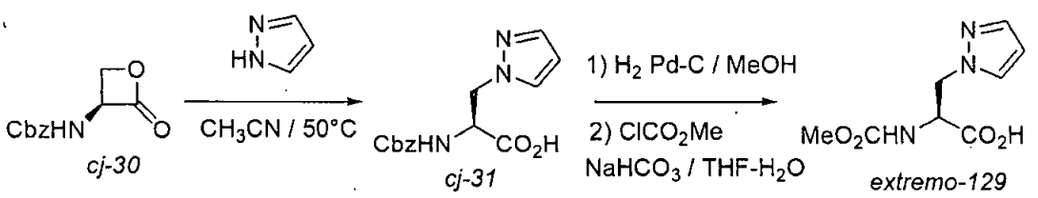
Etapa 4. Preparación de ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (*Extremo*-128).



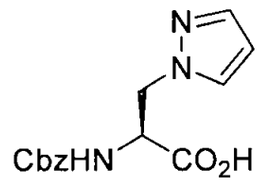
*Extremo-128*

Se hidrogenó 3-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (*S*)-bencilo (502 mg, 1,11 mmol) en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Se obtuvo ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoico en forma de una goma incolora (266 mg, 111%) que estaba contaminada con aprox. un 10% del éster metílico. El material se usó tal cual sin purificación adicional. RMN de $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,78 (s, a, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,24 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (dd, *J* = 4,8 Hz, 14,9 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 9,9, 15,0 Hz, 1H). CLEM: Anál. calc. para $C_7H_{10}N_4O_4$: 214; encontrado: 215 $(M+H)^+$.

*Preparación del Extremo-129*



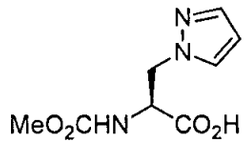
Etapa 1. Preparación de ácido (*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoico (cj-31).




*cj-31*

Una suspensión de 2-oxooxetan-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo (0,67 g, 3,03 mmol) y pirazol (0,22 g, 3,29 mmol) en $CH_3CN$ (12 ml) se calentó a 50°C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta durante una noche y el sólido se filtró, produciendo ácido (*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoico (330,1 mg). El filtrado se concentró al vacío y después se trituró con una pequeña cantidad de $CH_3CN$ (aprox. 4 ml), produciendo una segunda extracción (43,5 mg). Rendimiento total 370,4 mg (44%). p.f. 165,5 - 168°C. p.f. lit. 168,5 - 169,5 [Vederas et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, *107*, 7105]. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,51 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,48 (s, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,34 (m, 5H), 6,23 m, 1H), 5,05 (d, 12,7 H, 1H), 5,03 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,66 (m, 2H), 4,42 - 4,49 (m, 1H). CLEM: Anál. calc. para $C_{14}H_{15}N_3O_4$: 289; encontrado: 290 $(M+H)^+$.

Etapa 2. Preparación de ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoico (*Extremo-129*).

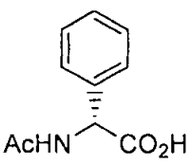



*extremo-129*

Se hidrogenó ácido (*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoico (0,20 g, 0,70 mmol) en presencia de Pd-C (45 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 2 h. El producto parecía ser insoluble en MeOH, por lo que la mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de $H_2O$ y unas gotas de HCl 6 N. La solución homogénea se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el MeOH se retiró al vacío. La solución restante se congeló y se liofilizó, dando una espuma de color amarillo (188,9 mg). Este material se suspendió en THF-$H_2O$ (1:1, 10 ml) y después se enfrió a 0°C. A la mezcla fría se le añadió cuidadosamente $NaHCO_3$ (146,0 mg, 1,74 mmol) (desprendimiento de $CO_2$). Después de que cesara el desprendimiento de gas (aprox. 15 min), se añadió gota a gota $ClCO_2Me$ (0,06 ml, 0,78 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 2 h, se acidificó a pH ~2 con HCl 6 N y se vertió en EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (salmuera), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un

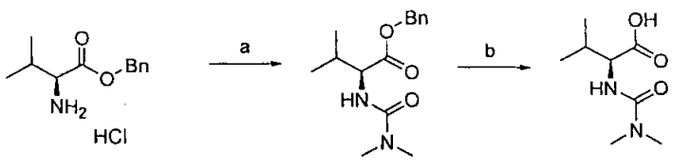
sólido incoloro (117,8 mg, 79%). RMN de $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,04 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,19 (t ap., *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 3,0, 12,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.

*Extremo*-130




El *Extremo*-130 se preparó por acilación de (*R*)-fenilglicina disponible en el mercado de forma análoga al procedimiento dado en: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. *Tetrahedron*, 1987, *43*(10), 2285.

*Extremo-131*



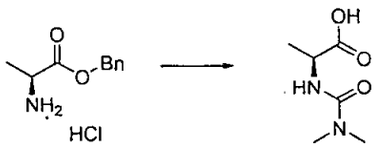

Etapa a: Se añadió lentamente cloruro de dimetilcarbamoílo (0,92 ml, 10 mmol) a una solución de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-bencilo (2,44 g; 10 mmol) y base de Hunig (3,67 ml, 21 mmol) en THF (50 ml). La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche (16 horas) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y

agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite de color amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío, proporcionando 2,35 g (85%) de un aceite transparente. RMN de $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,84 (d, J = 6,95 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 5,01-5,09 (m, J = 12,44 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 12,44 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H). LC (Cond. 1): TR = 1,76 min; MS: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{16}H_{22}N_2O_3$: 279,17; encontrado 279,03.

Etapa b: A una solución en MeOH (50 ml) Del intermedio preparado anteriormente (2,35 g; 8,45 mmol) se le añadió Pd/C (al 10%; 200 mg) y la suspensión de color negro resultante se lavó abundantemente con $N_2$ (3 x) y se puso en 1 atm de $H_2$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró a través de un filtro de microfibras para retirar el catalizador. Después, la solución transparente resultante se concentró a presión reducida, obteniendo 1,43 g (89%) del *Extremo-131* en forma de una espuma de color blanco, que se usó sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,87 (d, J = 4,27 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 3,97 Hz, 3H), 1,93-2,11 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 3,90 (dd, J = 8,39, 6,87 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 12,36 (s, 1H). LC (Cond. 1):

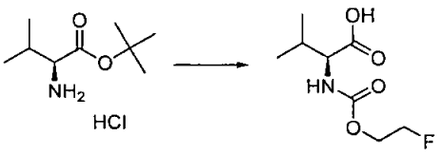
TR = 0,33 min; MS: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 189,12; encontrado 189,04.

*Extremo-132*



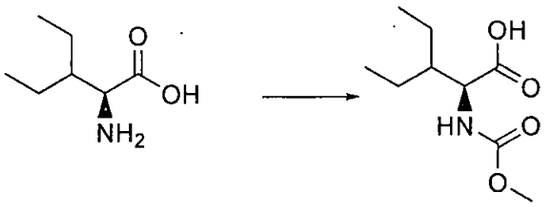
El *Extremo-132* se preparó a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (*S*)-bencilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Extremo-131*. RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,27 (d, J = 7,32 Hz, 3H), 2,80 (s, 6H), 4,06 (ct, 1H), 6,36 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H). LC (Cond. 1): TR = 0,15 min; MS: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_6H_{13}N_2O_3$: 161,09; encontrado 161,00.

*Extremo-133*



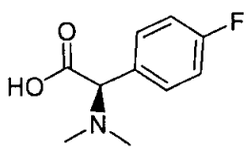
El *Extremo-133* se preparó a partir de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-*terc*-butilo y cloroformiato de 2-fluoroetilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Extremo-47*. RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,87 (t, *J* = 6,71 Hz, 6H), 1,97-2,10 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 8,39, 5,95 Hz, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 1H), 4,59-4,65 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H), 12,54 (s, 1H).

*Extremo-134*



El *Extremo-134* se preparó a partir de (*S*)-dietil alanina y cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Extremo-51*. RMN de $^1$H (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,72-0,89 (m, 6H), 1,15-1,38 (m, 4H), 1,54-1,66 (m, 1H), 3,46-3,63 (m, 3H), 4,09 (dd, *J* = 8,85, 5,19 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H), 12,55 (s, 1H). LC (Cond. 2): TR = 0,66 min; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_9H_{18}NO_4$: 204,12; encontrado 204,02.

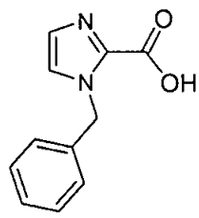
*Extremo-135*



Una solución de ácido *D*-2-amino-(4-fluorofenil)acético (338 mg, 2,00 mmol), HCl 1 N en éter dietílico (2,0 ml, 2,0 mmol) y formalina (al 37%, 1 ml) en metanol (5 ml) se sometió a hidrogenación en globo sobre paladio al 10% sobre carbono (60 mg) durante 16 h a 25°C. Después, la mezcla se filtró a través de Celite, produciendo la sal HCl del *Extremo-135* en forma de una espuma de color blanco (316 mg, 80%). RMN de $^1$H

(300 MHz, MeOH-$d_4$) δ 7,59 (dd, *J* = 8,80, 5,10 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,05 (s muy a, 3H), 2,63 (s muy a, 3H); $R_t$ = 0,19 min (Cond.-MS-W5); índice de homogeneidad del 95%; LRMS: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{13}FNO_2$: 198,09; encontrado: 198,10.

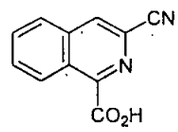
*Extremo-136*



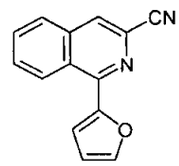

A una suspensión enfriada (-50°C) de 1-bencil-1*H*-imidazol (1,58 g, 10,0 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 4,0 ml, 10,0 mmol). Después de agitar durante 20 min a -50°C, se burbujeó dióxido de carbono seco (pasado a través de Drierite) en la mezcla de reacción durante 10 min antes de que se dejara calentar a 25°C. El precipitado pesado que se formó después de la adición de dióxido de carbono a la mezcla de reacción se filtró, produciendo un sólido higroscópico de color blanco que se recogió en agua (7 ml), se acidificó a pH = 3, se enfrió y se indujo su cristalización con raspado. La filtración de este precipitado dio un sólido de color blanco que se suspendió en metanol, se trató con HCl 1 N/éter dietílico (4 ml) y se concentró al vacío. La liofilización del residuo en agua (5

ml) produjo la sal HCl del *Extremo-136* en forma de un sólido de color blanco (817 mg, 40%). RMN de $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 5,77 (s, 2H); $R_t$ = 0,51 min (Cond.-MS-W5); índice de homogeneidad del 95%; LRMS: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}N_2O_2$: 203,08; encontrado: 203,11.

*Extremo-137*



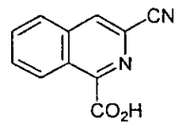

*Extremo-137, etapa a*




Una suspensión de 1-cloro-3-cianoisoquinolina (188 mg, 1,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/099274) (188 mg, 1,00 mmol), fluoruro de cesio (303,8 mg, 2,00 mmol), dicloruro de *bis*(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (10 mg, 0,02 mmol) y 2-(tributilestannil)furano (378 µl, 1,20 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se calentó a 80°C durante 16 h antes de enfriarse a 25°C y se trató con una solución acuosa saturada de fluoruro potásico con agitación vigorosa durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de

etilo y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo del 0% al 30%/hexanos) produjo el *Extremo-137, etapa a* en forma de un sólido de color blanco que se usó tal cual (230 mg, 105%). $R_t$ = 1,95 min (Cond.-MS-W2); índice de homogeneidad del 90%; LRMS: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_8N_2O$: 221,07; encontrado: 221,12.

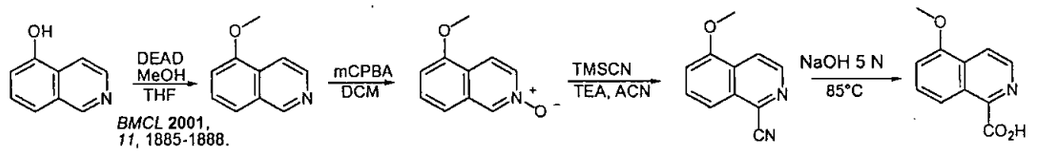
*Extremo-137*



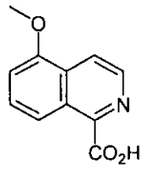

A una suspensión del *Extremo 137, etapa a*, (110 mg, 0,50 mmol) y peryodato sódico (438 mg, 2,05 mmol) en tetracloruro de carbono (1 ml), acetonitrilo (1 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió tricloruro de rutenio hidrato (2 mg, 0,011 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y después se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se separó, se extrajo dos veces más con diclorometano y los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron. La trituración del residuo con hexanos produjo el *Extremo-137* (55 mg, 55%) en forma de un sólido de color grisáceo. $R_t$ = 1,10 min (Cond.-MS-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_8N_2O_2$: 200,08; encontrado: 200,08.

*Extremos 138* a *158*

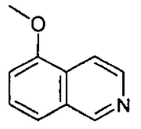
Estrategia Sintética. Procedimiento A.




*Extremo-138*



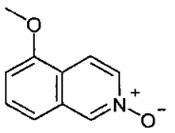

*Extremo-138, etapa a*



A una suspensión agitada de 5-hidroxisoquinolina (preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/099274) (2,0 g, 13,8 mmol) y trifenilfosfina (4,3 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se le añadieron en porciones metanol seco (0,8 ml) y azodicarboxilato de dietilo (3,0 ml, 16,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de diluirse con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó (elución con acetato de etilo al 40%/hexanos), produciendo el *Extremo-138, etapa a* en forma de un sólido de color amarillo claro (1,00 g, 45%). RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, 500 MHz)

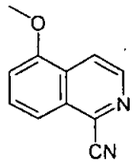
δ 9,19 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,00-6,99 (m, 1H), 4,01 (s, 3H); $R_t$ = 0,66 min (Cond. D2); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}NO$: 160,08; encontrado 160,10.

*Extremo-138, etapa b*



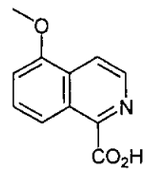
A una solución agitada del *Extremo 138, etapa a* (2,34 g, 14,7 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió en una porción ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%, 3,42 g, 19,8 mmol). Después de agitar durante 20 h, se añadió carbonato potásico en polvo (2,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de filtrarse y se concentrarse, produciendo el *Extremo-138, etapa b* en forma de un sólido de color amarillo pálido que era lo suficientemente puro para llevarlo a continuación (2,15 g, 83,3%). RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); $R_t$ = 0,92 min, (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}NO_2$: 176,07; encontrado: 176,0.

*Extremo-138, etapa c*



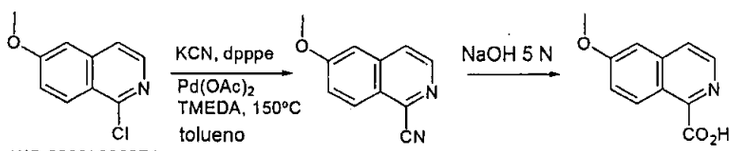

A una solución agitada del *Extremo 138, etapa b* (0,70 g, 4,00 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 8,00 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió cianuro de trimetilsililo (1,60 ml, 12,00 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante 20 h antes de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera antes de secarse sobre $Na_2SO_4$ y de la concentración del disolvente. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 5%/hexanos) a acetato de etilo al 25%/hexanos, produciendo el *Extremo-138, etapa c* (498,7 mg) en forma de un sólido cristalino de color blanco junto con una cantidad adicional de 223 mg del *Extremo-138, etapa c* recuperado del filtrado. RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,63 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); $R_t$ = 1,75 min, (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185,07; encontrado: 185,10.

*Extremo-138*

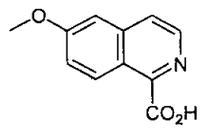


El *Extremo-138, etapa c* (0,45 g, 2,44 mmol) se trató con una solución 5 *N* de hidróxido sódico (10 ml) y la suspensión resultante se calentó a 85°C durante 4 h, se enfrió a 25°C, se diluyó con diclorometano y se acidificó con ácido clorhídrico 1 *N*. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se concentró hasta ¼ del volumen y se filtró, produciendo el *Extremo-138* en forma de un sólido de color amarillo (0,44 g, 88,9%). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, 400 MHz) δ 13,6 (s a, 1H), 8,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H); $R_t$ = 0,70 min (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05.

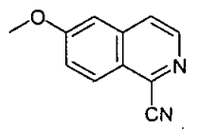
Estrategia Sintética. Procedimiento B (derivado de *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 6707).



*Extremo-139*



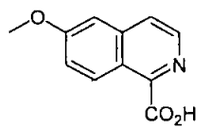

*Extremo-139, etapa a*




A un vial con tapón a rosca y paredes gruesas que contenía una suspensión desgasificada con argón de 1-cloro-6-metoxiisoquinolina (1,2 g, 6,2 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/099274), cianuro potásico (0,40 g, 6,2 mmol), 1,5-*bis*(difenilfosfino)pentano (0,27 g, 0,62 mmol) y acetato de paladio (II) (70 mg, 0,31 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se le añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0,29 ml, 2,48 mmol). El vial se cerró herméticamente, calentó a 150°C durante 22 h y después se dejó enfriar a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexanos a acetato de etilo al 25%/hexanos, produciendo el *Extremo-139, etapa a* en forma de un sólido de color blanco (669,7 mg). RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,54 (d, $J$ = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (d, $J$ = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, $J$ = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H),

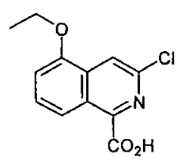
7,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); $R_t$ = 1,66 min (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185,07; encontrado: 185,20.

*Extremo-139*

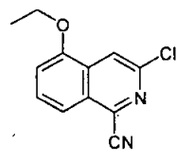


El *Extremo-139* se preparó a partir de la hidrólisis básica del *Extremo-139, etapa a* con NaOH 5 *N* de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Extremo 138*. RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,63 (s muy a, 1H), 8,60 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); $R_t$ = 0,64 min (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05.

*Extremo-140*



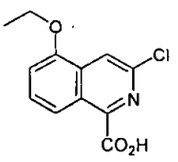
*Extremo-140, etapa a*



A una mezcla agitada vigorosamente de 1,3-dicloro-5-etoxiisoquinolina (482 mg, 2,00 mmol; preparada de acuerdo

con el procedimiento del documento WO 2005/051410), acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol), carbonato sódico (223 mg, 2,10 mmol) y 1,5-*bis*(difenilfosfino)pentano (35 mg, 0,08 mmol) en dimetilacetamida seca (2 ml) a 25°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (60 ml, 0,40 mmol). Después de 10 min, la mezcla se calentó a 150°C y después se añadió en porciones de 1 ml una solución madre de acetona cianohidrina (preparada a partir de 457 µl de acetona cianohidrina en 4,34 ml de DMA) durante 18 h usando una bomba de jeringa. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexanos a acetato de etilo al 40%/hexanos, produciendo el *Extremo-140, etapa a* en forma de un sólido de color amarillo (160 mg, 34%). $T_R$ = 2,46 min (Cond.-MS-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_9ClN_2O$: 233,05; encontrado: 233,08.

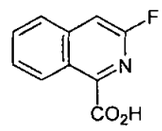
*Extremo-140*



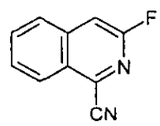

El *Extremo-140* se preparó por la hidrólisis ácida del *Extremo-140, etapa a* con HCl 12 *N* como se describe en el procedimiento para la preparación del *Extremo 141*, que se

describe a continuación. $T_R$ = 2,24 min (Cond.-MS-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. · Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClNO_3$: 252,04; encontrado: 252,02.

*Extremo-141*

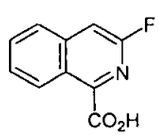



*Extremo-141, etapa a*



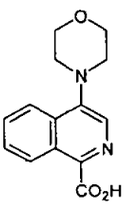

El *Extremo-141, etapa a* se preparó a partir de 1-bromo-3-fluoroisoquinolina (preparada a partir de 3-amino-1-bromoisoquinolina usando el procedimiento indicado en *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 613) como se ha descrito en el procedimiento para la preparación del *Extremo-140, etapa a* (*vide supra*). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H); $T_R$ = 1,60 min (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_6FN_2$: 173,05; encontrado: 172,99.

*Extremo-141*

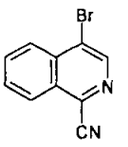


El *Extremo-141, etapa a* (83 mg, 0,48 mmol) se trató con HCl 12 *N* (3 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80°C durante 16 h, antes de enfriarse a temperatura ambiente y diluirse con agua (3 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y después se filtró, produciendo el *Extremo-141* en forma de un sólido de color blanquecino (44,1 mg, 47,8%). El filtrado se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró, produciendo más cantidad del *Extremo-141* que era lo suficientemente puro para llevarse directamente a continuación (29,30 mg, 31,8%). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, 500 MHz) δ 14,0 (s a, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H); $T_R$ = 1,33 min (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 191,97.

*Extremo-142*

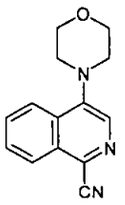



*Extremo-142, etapa a*



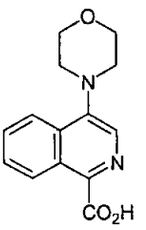
El *Extremo-142, etapa a* se preparó a partir de *N*-óxido de 4-bromoisoquinolina como se ha descrito en el procedimiento en dos etapas para la preparación del Extremo-*138, etapas b y c*. $T_R$ = 1,45 min (Cond.-MS-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_6BrN_2$: 232,97; encontrado: 233,00.

*Extremo-142, etapa b*



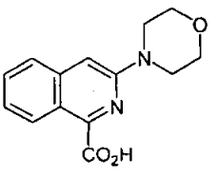

A una suspensión desgasificada con argón del *Extremo-142, etapa a* (116 mg, 0,50 mmol), fosfato potásico tribásico (170 mg, 0,80 mmol), acetato de paladio (II) (3,4 mg, 0,015 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (11 mg, 0,03 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) se le añadió morfolina (61 µl, 0,70 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 16 h, se enfrió a 25°C y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). La purificación del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 10% al 70%/hexanos produjo el *Extremo-142, etapa b* (38 mg, 32%) en forma de un sólido de color amarillo, que se llevó directamente a continuación. $T_R$ = 1,26 min (Cond.-MS-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{14}N_3O$: 240,11; encontrado: 240,13.

*Extremo-142*

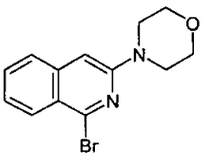


El *Extremo-142* se preparó a partir del *Extremo-142, etapa b* con hidróxido sódico 5 *N* como se ha descrito en el procedimiento para el *Extremo 138*, $T_R$ = 0,72 min (Cond.-MS-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259,11; encontrado: 259,08.

*Extremo-143*



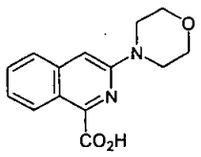
*Extremo-143, etapa a*



A una solución agitada de 3-amino-1-bromoisoquinolina (444 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se le añadió en una porción hidruro sódico (al 60%, sin lavar, 96 mg, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 5 min antes de que se añadiera 2-bromoetil éter (al 90%, 250 µl, 2,00 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 25°C durante 5 h y a 75°C durante 72 h antes de que se enfriara a 25°C, se

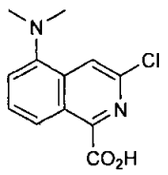
inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0% al 70%/hexanos produjo el *Extremo-143, etapa a* en forma de un sólido de color amarillo (180 mg, 31%). $T_R$ = 1,75 min (Cond.-MS-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{14}BrN_2O$: 293,03; encontrado: 293,04.

*Extremo-143*

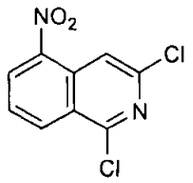



A una solución fría (-60°C) del *Extremo-143, etapa a* (154 mg, 0,527 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añadió una solución de *n*-butillitio en hexanos (2,5 M, 0,25 ml, 0,633 mmol). Después de 10 min, se burbujeó dióxido de carbono seco en la mezcla de reacción durante 10 min antes de que se inactivara con HCl 1 N y se dejó calentar a 25°C. Después, la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. La purificación del residuo por una HPLC de fase inversa (MeOH/agua/TFA) produjo el *Extremo-143* (16 mg, 12%). $T_R$ = 1,10 min (Cond.-MS-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259,11; encontrado: 259,08.

*Extremo-144*

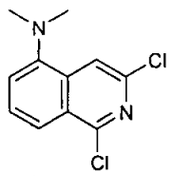


*Extremo-144, etapa a*



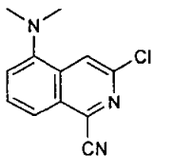
Se añadió en pequeñas porciones 1,3-dicloroisoquinolina (2,75 g, 13,89 mmol) a una solución fría (0°C) de ácido nítrico fumante (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h antes de que se calentara gradualmente a 25°C, momento en el que se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se vertió en un vaso de precipitación que contenía hielo picado y agua y la suspensión resultante se agitó durante 1 h a 0°C antes de filtrarse, produciendo el *Extremo-144, etapa a* (2,73 g, 81%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente. $T_R$ = 2,01 min. (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_9H_5Cl_2N_2O_2$: 242,97; encontrado: 242,92.

*Extremo-144, etapa b*



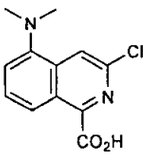
El *Extremo-144, etapa a* (0,30 g, 1,23 mmol) se recogió en metanol (60 ml), se trató con óxido de platino (30 mg) y la suspensión se sometió a hidrogenación Parr a 48,26 kPa (7 psi) de $H_2$ durante 1,5 h. Después, se añadieron formalina (5 ml) y más óxido de platino (30 mg) y la suspensión se sometió de nuevo a hidrogenación Parr a 310,264 kPa (45 psi) de $H_2$ durante 13 h. Después, se filtró por succión a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró hasta alcanzar ¼ de su volumen. La filtración por succión del precipitado subsiguiente produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos a acetato de etilo al 25% en hexanos, produciendo el *Extremo-144, etapa b* (231 mg, 78%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. $T_R$ = 2,36 min (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 95%; RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H); CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241,03; encontrado: 241,02, EMAR: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241,0299; encontrado: 241,0296.

*Extremo-144, etapa c*



El *Extremo-144, etapa c* se preparó a partir del *Extremo-144, etapa b* de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del *Extremo-139, etapa a*. $T_R$ = 2,19 min (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232,06; encontrado: 232,03, EMAR: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232,0642; encontrado: 232,0631.

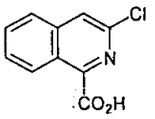
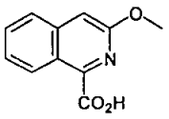
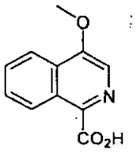
*Extremo-144*

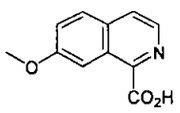
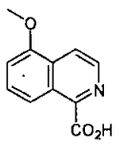
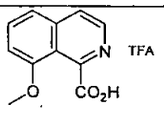


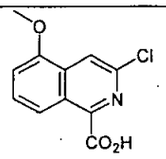
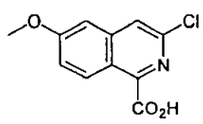
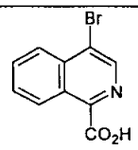
El *Extremo-144* se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Extremo-141*, $T_R$ = 2,36 min (Cond.-D1); 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{12}ClN_2O_2$: 238,01; encontrado: 238,09.

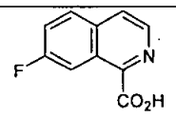
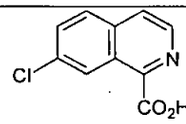
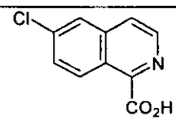
*Extremos-145 a 162*

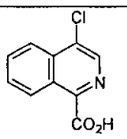
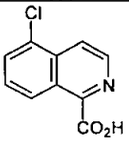
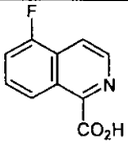
Los *Extremos-145* a *162* se prepararon a partir de las 1-cloroisoquinolinas apropiadas de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del *Extremo-138* (Procedimiento A) o el *Extremo-139* (Procedimiento B) a menos que se indique lo contrario como se resume a continuación.

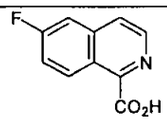
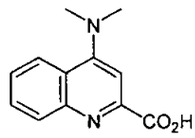
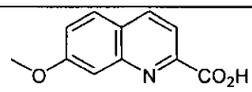
| *Extremo N°* | Extremo | Proc. | Hidrólisis | $T_R$ (LC-Cond.); índice de homogeneidad en %; Datos de EM |
|---|---|---|---|---|
| *Extremo-145* |  Se preparó a partir de 1,3-dicloroisoquinolina disponible en el mercado | B | HCl 12 *N* | 1,14 min (Cond.-MS-W1); 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,00, |
| *Extremo-146* |  Se preparó a partir de 3-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado | A | NaOH 5 *N* | 1,40 min (Cond.-D1); 95% ; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,06, |
| *Extremo-147* |  Se preparó a partir de 1-cloro-4-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado | B | NaOH 5 *N* | 0,87 min (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Extremo-148* |  Se preparó a partir de 7-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado | A | NaOH 5 *N* | 0,70 min (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05, |
| *Extremo-149* |  Se preparó a partir de 5-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado | A | NaOH 5 *N* | 0,70 min (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05, |
| *Extremo-150* |  Se preparó a partir de 8-metoxi-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274 | A | HCl 12 *N* | 0,26 min (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,04, |

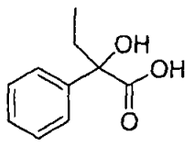
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Extremo-151* |  Se preparó a partir de 5-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2005/051410, | B | HCl 12 *N* | 1,78 min (Cond.-D1); 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$: 238,03; encontrado: 238,09, |
| *Extremo-152* |  Se preparó a partir de 6-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina disponible en el mercado | B | HCl 12 *N* | 1,65 min (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$: 238,00; encontrado: 238,09, |
| *Extremo-153* |  Se preparó a partir de 4-bromoisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/062241 | A | HCl 6 *N* | 1,18 min (Cond.-MS-W1); 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7BrNO_2$: 251,97; encontrado: 251,95, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Extremo-154* |  Se preparó a partir de 7-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274 | B | NaOH 5 *N* | 0,28 min (Cond.-MS-W1); 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 192,03, |
| *Extremo-155* |  Se preparó a partir de 1,7-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274 | B | NaOH 5 *N* | 0,59 min (Cond.-MS-W1); 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,00, |
| *Extremo-156* |  Se preparó a partir de 1,6-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274 | B | NaOH 5 *N* | 0,60 min (Cond.-MS-W1); 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,03, |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | *Extremo-157* |  Se preparó a partir de 1,4-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/062241 | B | HCl 12 *N* | 1,49 min (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{17}ClNO$: 208,02; encontrado: 208,00, |
| | *Extremo-158* |  Se preparó a partir de 1,5-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274 | B | NaOH 5 *N* | 0,69 min (Cond.-MS-W1); 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,01, |
| | *Extremo-159* |  Se preparó a partir de 5-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274 | B | NaOH 5 *N* | 0,41 min (Cond.-MS-W1); 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 192,03, |

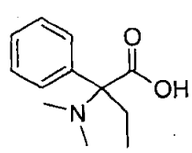
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Extremo-160* |  Se preparó a partir de 6-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274 | B | NaOH 5 *N* | 0,30 min (Cond.-MS-W1); 90%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 192,03, |
| *Extremo-161* |  Se preparó a partir de ácido 4-bromoquinolina-2-carboxílico y dimetilamina (DMSO, 100°C) | -- | -- | 0,70 min (Cond. D1); 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{13}N_2O_2$: 217,10; encontrado: 217,06, |
| *Extremo-162* |  Se preparó a partir de *m*-anisidina siguiendo el procedimiento descrito en *J. Hetero. Chem.* **1993**, 17 y *Heterocicles*, **2003**, *60*, 953, | -- | -- | 0,65 min (Cond.-M3); 95%; CLEM: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 203,94, |

*Extremo-163*




A una solución de ácido 2-cetobutírico (1,0 g, 9,8 mmol) en éter dietílico (25 ml) se le añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (22 ml, 1 M en THF). La reacción se agitó a ~25°C en atmósfera de nitrógeno durante 17,5 h. La reacción se acidificó con HCl 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua seguido de salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. Después de la concentración al vacío, se obtuvo un sólido de color blanco. El sólido se recristalizó en hexanos/acetato de etilo, produciendo el *Extremo-163* en forma de agujas blancas (883,5 mg). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,71 (s a, 1 H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,52-5,39 (s a, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,79 (t ap., J = 7,4 Hz, 3H).

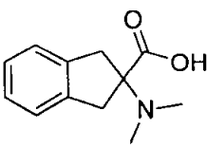
*Extremo-164*




Una mezcla de ácido 2-amino-2-fenilbutírico (1,5 g, 8,4 mmol), formaldehído (14 ml, al 37% en agua), HCl 1 N (10 ml) y Pd al 10%/C (0,5 mg) en MeOH (40 ml) se expuso a $H_2$ a

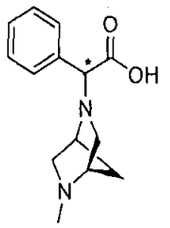
344,74 kPa (50 psi) en una botella Parr durante 42 h. La reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío, el residuo se recogió en MeOH (36 ml) y el producto se purificó con una HPLC de fase inversa ($MeOH/H_2O/TFA$), produciendo la sal TFA del *Extremo-164* en forma de un sólido de color blanco (1,7 g). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,54-7,47 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 2,55 (s, 6H), 2,31 (m, 1H), 0,95 (t ap., J = 7,3 Hz, 3H).

*Extremo-165*




A una mezcla de ácido 2-amino-2-indanocarboxílico (258,6 mg, 1,46 mmol) y ácido fórmico (0,6 ml, 15,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se le añadió formaldehído (0,6 ml, al 37% en agua). La mezcla se agitó a ~25°C durante 15 min y después se calentó a 70°C durante 8 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DMF (14 ml) y se purificó por una HPLC de fase inversa ($MeOH/H_2O/TFA$), produciendo la sal TFA del *Extremo-165* en forma de un aceite viscoso (120,2 mg). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,29-7,21 (m, 4 H), 3,61 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$: 206,12; encontrado: 206,07.

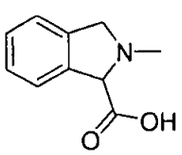
*Extremo-166a y -166b*



*Extremo-166a: Diastereómero 1*
*Extremo-166b: Diastereómero-2*

Los *Extremos-166a* y *-166b* se prepararon a partir de (1*S*,4*S*)-(+)-2-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano (2HBr) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Extremo-7*a* y el *Extremo-7b*, con la excepción de que el intermedio de éster bencílico se separó usando una columna Chrialcel OJ semi-prep, 20 x 250 mm, 10 µm eluyendo con una mezcla 85:15 de heptano/etanol a una velocidad de elución de 10 ml/min durante 25 min. *Extremo-166b*: RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,34 (s a ap., 1H), 3,16 (s a ap., 1H), 2,83 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{19}N_2O_2$: 247,14; encontrado: 247,11.

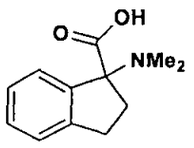
*Extremo-167*



Una solución de ácido Boc-1,3-dihidro-2H-isoindol

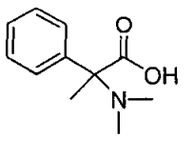
carboxílico racémico (1,0 g, 3,8 mmol) en TFA al 20%/$CH_2Cl_2$ se agitó a ~25°C durante 4 h. Todo el componente volátil se retiró al vacío. Una mezcla del material en bruto resultante, formaldehído (15 ml, al 37% en agua), HCl 1 N (10 ml) y Pd al 10%/C (10 mg) en MeOH se expuso a $H_2$ (275,79 kPa (40 psi)) en una botella Parr durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío, produciendo el *Extremo-167* en forma de una espuma de color amarillo (873,5 mg). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,59-7,38 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,84 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_2$: 178,09; encontrado: 178,65.

*Extremo-168*




El *Extremo-168* racémico se preparó a partir de ácido Boc-aminoindano-1-carboxílico racémico de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Extremo-*167*. El material en bruto se empleó tal cual.

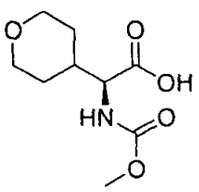
*Extremo-169*




Una mezcla de clorhidrato del ácido 2-amino-2-

fenilpropanoico (5,0 g, 2,5 mmol), formaldehído (15 ml, 37% en agua), HCl 1 N (15 ml), y Pd al 10%/C (1,32 g) en MeOH (60 ml) se puso en una botella Parr y se agitó en atmósfera de hidrógeno (379,21 kPa (55 psi)) durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC prep. de fase inversa (MeOH/agua/TFA), produciendo la sal TFA del Extremo-*169* en forma de un semi-sólido viscoso (2,1 g). RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, $\delta$ = 7,26 ppm, 500 MHz): 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 3H), 2,86 (s a, 3H), 2,47 (s a, 3H), 1,93 (s, 3H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,12; encontrado: 194,12.

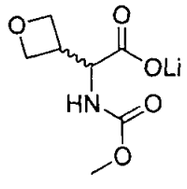
*Extremo-170*




A ácido (*S*)-2-amino-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acético (505 mg; 3,18 mmol; obtenido en Astatech) en agua (15 ml) se le añadió carbonato sódico (673 mg; 6,35 mmol), y la mezcla resultante se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,26 ml; 3,33 mmol) durante 5 minutos. La reacción se dejó en agitación durante 18 horas mientras el baño se dejaba descongelar a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre

HCl 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 porciones más de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo el *Extremo-170* en forma de un residuo incoloro. RMN de $^1$H (500 MHz, *DMSO-$d_6$*) δ ppm 12,65 (1 H, s a), 7,44 (1 H, d, J = 8,24 Hz), 3,77 - 3,95 (3 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,11 - 3,26 (2 H, m), 1,82 - 1,95 (1 H, m), 1,41 - 1,55 (2 H, m), 1,21 - 1,39 (2 H, m); CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_9H_{16}NO_5$: 218,1; encontrado 218,1.

*Extremo-171*




Una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-ilideno)acetato de metilo (200 mg, 0,721 mmol; Il Farmaco (2001), 56, 609-613) en acetato de etilo (7 ml) y $CH_2Cl_2$ (4,00 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 10 min. Después, se añadieron dicarbonato de dimetilo (0,116 ml, 1,082 mmol) y Pd/C (20 mg, 0,019 mmol) y la mezcla de reacción se equipó con un globo de hidrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que el análisis por TLC (95:5 de $CH_2Cl_2$/MeOH:

visualizado con una mancha hecha de 1 g de $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6 g de molibdato de amonio, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua) indicó la conversión completa. La reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó por Biotage® (cargado con diclorometano en un Samplet 25; eluyendo sobre una columna 25S con diclorometano para 3 VC y después MeOH del 0 al 5%/diclorometano sobre 250 ml y después con un mantenimiento en MeOH al 5%/diclorometano durante 250 ml; fracciones de 9 ml). Las fracciones recogidas que contenían el material deseado se concentraron hasta alcanzar 120 mg (81%) de 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo en forma de un aceite incoloro. RMN de $^1H$ (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,29 - 3,40 (m, J = 6,71 Hz, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,55 (t, J = 6,41 Hz, 1 H) 4,58 - 4,68 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 5,31 (s a, 1 H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_5$: 204,2; encontrado 204,0.

A 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo (50 mg, 0,246 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (10,33 mg, 0,246 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por TLC (1:1 de AE/Hex; mancha de Hanessian [1 g de $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6 g de molibdato de amonio, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua]) indicó ~10% de material de partida restante. Se

añadieron 3 mg más de LiOH y se dejó en agitación durante una noche, momento en el que el análisis por TLC no mostró material de partida restante. Se concentró al vacío y se puso a alto vacío durante una noche, proporcionando 55 mg de 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de litio en forma de un sólido incoloro. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ ppm 3,39 - 3,47 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 4,28 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 4,64 (t, J = 6,26 Hz, 1 H) 4,68 (t, J = 7,02 Hz, 1 H) 4,73 (d, J = 7,63 Hz, 2 H).

*EJEMPLOS*

La presente invención se describirá ahora en relación con ciertas modalidades que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente descripción incluye todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen modalidades especificas, ilustrarán una práctica de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos sólo tienen fines de ilustración de ciertas modalidades y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los porcentajes de solución expresan una relación de peso a volumen, y las proporciones de solución expresan una relación de volumen a volumen, a menos que se indique lo

contrario. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker de 300, 400 ó 500 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice ($SiO_2$) de acuerdo con la técnica de cromatografía ultrarrápida de Still (*J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923).

La determinación de la pureza y el análisis de masas de baja resolución se realizaron en un sistema Shimadzu LC acoplado con un sistema Waters Micromass ZQ MS. Debe apreciarse que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre máquinas. Las condiciones de LC empleadas en la determinación de los tiempos de retención (TR) fueron:

Los tiempos de retención se determinaron de acuerdo con las siguientes condiciones de CL/EM:

*Condición I*

Columna: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de Gradiente = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220

Disolvente A = $CH_3OH$ al 10% - $H_2O$ al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = $CH_3OH$ al 90% - $H_2O$ al 10% - TFA al 0,1%

*Condición II*

Columna: Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de Gradiente = 3 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220

Disolvente A = $CH_3OH$ al 10% - $H_2O$ al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = $CH_3OH$ al 90% - $H_2O$ al 10% - TFA al 0,1%

*Condición III*

Columna: Xbridge C18 4,6 x 50 mm S5

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de Gradiente = 3 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de Onda = 220

Disolvente A = 95%:5% de $H_2O$:ACN 10 mm de Acetato de Amonio

Disolvente B = 5%:95% de $H_2O$:ACN 10 mm de Acetato de Amonio

*Condición IV*

Columna: Phenomenex C18 10u 4,6 X 30 mm

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de Gradiente = 3 min

Caudal = 4 ml/Min

Longitud de Onda = 220

Disolvente A = $CH_3OH$ al 10% - $H_2O$ al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = $CH_3OH$ al 90% - $H_2O$ al 10% - TFA al 0,1%

*Condición V*

Columna: Phenomenex C18 10u 4,6 X 30 mm

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de Gradiente = 10 min

Caudal = 4 ml/Min

Longitud de Onda = 220

Disolvente A = 95%:5% de $H_2O$:ACN 10 mm de Acetato de Amonio

Disolvente B = 5%:95% de $H_2O$:ACN 10 mm de Acetato de Amonio

*Condición VI*

Columna: Phenomenex 10u 3,0 x 50 mm

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de Gradiente = 3 min

Caudal = 4 ml/Min

Longitud de Onda = 220

Disolvente A = $CH_3OH$ al 10% - $H_2O$ al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = $CH_3OH$ al 90% - $H_2O$ al 10% - TFA al 0,1%

*Condición VII*

% de B de partida = 0

% de B final = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 4 ml/min

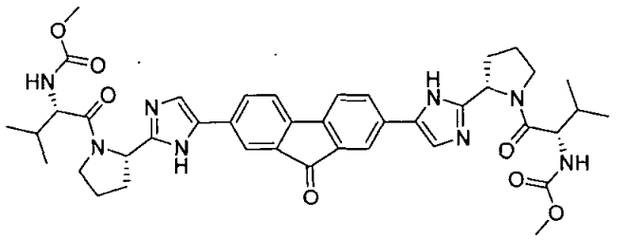
Longitud de Onda = 220 nm

Disolvente A = $CH_3OH$ al 10% /$H_2O$ al 90% /TFA al 0,1%

Disolvente B = $CH_3OH$ al 90% /$H_2O$ al 10% /TFA al 0,1%

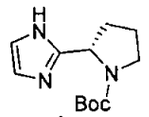
Columna 2 = Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10

*Ejemplo 1*



*((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-oxo-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

*Ejemplo 1, Etapa a*



1a

Se añadió gota a gota Glioxal (2,0 ml de 40% en agua) durante 11 minutos a una solución en $CH_3OH$ de $NH_4OH$ (32 ml) y (*S*)-Boc-prolinal (8,564 g, 42,98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó por a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc) seguido de una recristalización (EtOAc, temperatura ambiente),

produciendo el imidazol 1a en forma de un sólido esponjoso de color blanco (4,43 g). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 400 MHz): 11,68/11,59 (s a, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,23-1,73 (m, 4H), 1,39/1,15 (s, 9H).

LC (Cond. VII): TR = 0,87 min; índice de homogeneidad >95%

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{20}N_3O_2$ 238,16; encontrado 238,22

El Imidazol 1a tenía un ee de 98,9% cuando se analizó en las condiciones de HPLC quiral que se indican a continuación.

Columna: Chiralpak AD, 10 um, 4,6 x 50 mm

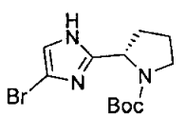
Disolvente: etanol al 1,7%/heptano (isocrático)

Caudal: 1 ml/min

Longitud de Onda: 220 ó 256 nm

Tiempo de retención relativo: 3,25 min (*R*), 5,78 minutos (*S*)

*Ejemplo 1, Etapa b*




1b

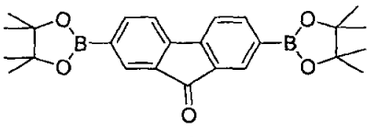
Se añadió en extracciones *N*-bromosuccinimida (838,4 mg, 4,71 mmol), durante 15 minutos, a una solución enfriada (hielo/agua) en $CH_2Cl_2$ (20 ml) del imidazol 1a (1,0689 g, 4,504 mmol) y se agitó a una temperatura similar durante 75 min. El componente volátil se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por un sistema de HPLC de fase inversa

($H_2O/CH_3OH/TFA$) para separar el bromuro 1b de su análogo dibromo y del material de partida no consumido. El eluido de HPLC se neutralizó con exceso de $NH_3/CH_3OH$ (2,0 M) y el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre $CH_2Cl_2$ y agua y la fase acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$. La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío, produciendo 1b en forma de un sólido de color blanco (374 mg). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 400 MHz): 12,12 (s a, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,31 (m, 1H; solapado con señal de agua), 2,25-1,73 (m, 4H), 1,39/1,17 (s, 3,8H + 5,2H).

LC (Cond. VII): TR = 1,10 min; índice de homogeneidad >95%

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{19}BrN_3O_2$ 316,07; encontrado 316,10

*Ejemplo 1, Etapa c*

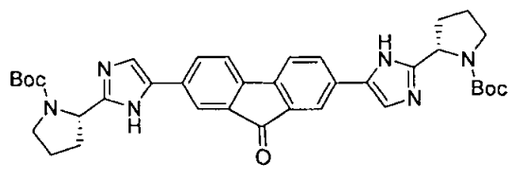


1c

se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (750 mg, 0,649 mmol) a un tubo a presión que contenía la mezcla de 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-ona (5,124 g, 15,16 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (15,03 g, 59,19 mmol) y KOAc (3,526 g, 35,92 mmol) en dioxano (60 ml). El recipiente de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se tapó y se calentó a 90°C durante ~16 h. La mezcla de

reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el componente volátil se retiró al vacío y el material en bruto se repartió entre $CH_2Cl_2$ (150 ml) y una solución saturada al 50% de $NaHCO_3$ (60 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El aceite semi-sólido resultante se trituró en hexanos (100 ml) y el sólido de color amarillo se filtró y se lavó con hexanos (100 ml), produciendo el *bis*-boronato impuro 1c (5,011 g). El producto se sometió a la etapa de acoplamiento sin purificación adicional. RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, $\delta$ = 7,24, 400 MHz): 8,11 (s, 2H), 7,93 (dd, $J$ = 7,3, 1,0, 2H), 7,54 (d, $J$ = 7,6, 2H), 1,33 (S, 24H).

*Ejemplo 1, Etapa d*




1d

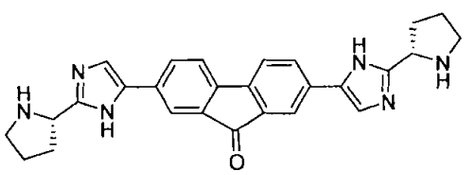
Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (93,3 mg, 0,081 mmol) a un tubo a presión que contenía el *bis*-boronato 1c (508,7 mg, 1,177 mmol), el bromoimidazol 1b (714 mg, 2,26 mmol) y $NaHCO_3$ (635,6 mg, 7,566 mmol) en DME (18 ml) y agua (6 ml). El tubo a presión se purgó con nitrógeno, se tapó, se calentó a 80°C durante ~30 h y después se dejó enfriar en condiciones ambientales. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y se purificó

con un Biotage® (gel de sílice; EtOAc) seguido de HPLC de fase inversa ($CH_3OH/H_2O$/TFA). El eluido de HPLC se neutralizó con exceso de $NH_3/CH_3OH$ (2,0 N) y el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre $CH_2Cl_2$ y una solución saturada al ~3% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó (MgSO4), se filtró y se concentró al vacío, produciendo el carbamato 1d en forma de un semi-sólido de color rojo oscuro (145 mg). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,50, 400 MHz): 12,26-11,94 (tres s a, 2H), 7,97-7,41 (m, 8H), 4,85-4,77 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,30-1,79 (m, 8H), 1,40 (s, 7,5 H), 1,16 (s, 10,5H).

LC (Cond. VII): TR = 1,37 min; índice de homogeneidad >95%

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{43}N_6O_5$ 651,33; encontrado 651,26

*Ejemplo 1, Etapa e*



1e

El carbamato 1d (184 mg, 0,283 mmol) se trató con TFA al 25%/$CH_2Cl_2$ (4,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 6 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se liberó de la base con MCX (2 g; lavado con $CH_3OH$; elución con $NH_3$ 2,0 M/$CH_3OH$),

produciendo pirrolidina 1e en forma de una espuma de color rojo (129,8 mg; ~3 mg por encima del rendimiento teórico). RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,50, 400 MHz): 11,91 (s a, 2H), 7,96-7,94 (m, 4H), 7,69 (d, *J* = 8,1, *J* = 8,1, 2H), 7,61 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 4H).

LC (Cond. VII): TR = 1,01 min; índice de homogeneidad >95%

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{27}H_{27}N_6O$ 451,22; encontrado 451,27.

*Ejemplo 1*

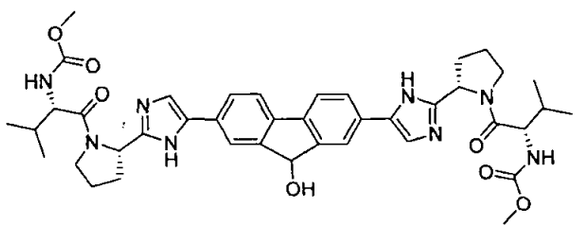
Se añadió en una extracción HATU (216,3 mg, 0,569 mmol) a una solución en DMF (4,0 ml) de la pirrolidina 1e (126 mg, 0,280 mmol), ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (109,6 mg, 0,626 mmol) e *i*-$Pr_2$EtN (0,12 ml, 0,689 mmol) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante ~6 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó primero por MCX (lavada con metanol; elución con $NH_3$ 2,0 M/metanol) y después por un sistema de HPLC de fase inversa ($H_2O$/metanol/TFA), proporcionando la sal TFA del Ejemplo 1 en forma de una espuma de color naranja rojizo (208,9 mg). RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,50, 400 MHz): 8,18-7,99 (m, 8H), 7,33 (d, *J* = 8,5, 2H), 5,53 (m, 0,16H), 5,13 (m, 1,84H), 4,12 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 4H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,25-1,94 (m, 8H), 0,91-0,79 (m, 12H).

LC (Cond. VII): TR = 1,26 min; índice de homogeneidad >95%

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{49}N_8O_7$ 765,37; encontrado 765,39.

EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ 765,3724; encontrado 765,3723

*Ejemplo 2*



*((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-hidroxi-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

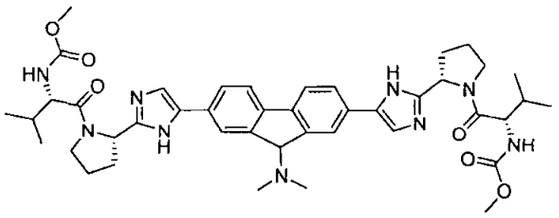
Se añadió $NaBH_4$ (41 mg, 1,08 mmol) a una solución enfriada (hielo/agua) en $CH_3OH$ (3 ml) de la sal TFA del Ejemplo 1 (165 mg, 0,166 mmol) y se agitó durante 25 min. La mezcla de reacción se pasó directamente a través de una columna MCX (6 g; lavada con $H_2O$ al 50%/$CH_3OH$, seguido de $CH_3OH$; eluyendo con $NH_3$ 2,0 N/$CH_3OH$) y después se purificó con una HPLC de fase inversa (CAN/$H_2O$/$NH_4OAc$), produciendo el Ejemplo 2, que contenía aproximadamente ~2 equiv. de ácido acético, en forma de una espuma de color beige (91 mg). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 400 MHz): 7,97/7,92 (dos s a, 2H),

7,76-7,65 (m, 4H), 7,52/7,45 (dos s a, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,3, ~2H), 5,48/5,46 (dos s, 1H), 5,26 (m, 0,26H), 5,09 (m, 1,74 H), 4,07 (m, 2H), 3,81/3,54-3,45 (m, 10H), 2,23-1,89 (10H), 0,9 (d, *J* = 6,8, 6H), 0,85 (d, *J* = 6,5, 6H).

LC (Cond. VII): TR = 1,21 min; índice de homogeneidad >95%

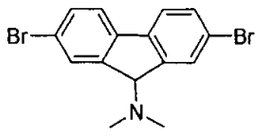
CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{51}N_8O_7$ 767,39; encontrado 767,26

*Ejemplo 3*



*((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimetilamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

*Ejemplo 3, Etapa a*



**3a**

Una mezcla heterogénea de 2,7-dibromo-9*H*-fluoreno (4,98 g, 15,37 mmol) y *N*-bromosuccinimida (2,77 g, 15,56 mmol) se calentó a reflujo durante ~5,5 horas. Se añadió más cantidad

de *N*-bromosuccinimida (0,41 g, 2,30 mmol) y el calentamiento a reflujo se continuó durante 1 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el componente volátil se retiró al vacío.

Se añadió una porción del material en bruto anterior (~ 5,1 g) durante 10 minutos a una solución enfriada (hielo/agua) en THF de dimetilamina (30 ml de 2,0 M), el baño de refrigeración se retiró y la mezcla heterogénea se agitó durante 2 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre $CH_2Cl_2$ y agua y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se sometió a una purificación Biotage ($CH_3OH$ al 0-5%/$CH_2Cl_2$), produciendo la amina 3a en forma de un aceite viscoso de color amarillo oscuro que produjo lentamente un sólido denso (1,327). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 400 MHz): 7,83 (d, $J$ = 8,4, 2H), 7,73 (s a ap., 2H), 7,61 (dd, $J$ = 8,1, 1,3, 2H), 4,98 (s, 1H), 2,22 (s, 6H).

LC (Cond. VII): TR = 1,32 min

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{15}H_{14}Br_2N$: 367,95; encontrado 367,81 (para el isótopo dominante)

*Ejemplo 3*

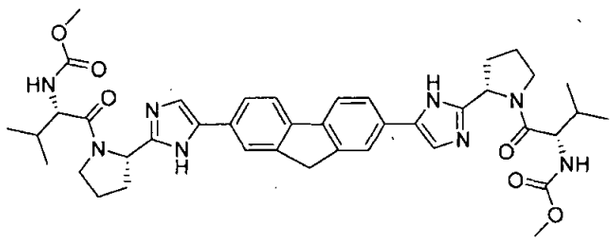
El Ejemplo 3 (sal TFA) se preparó partiendo de la amina 3a de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 a partir de 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-ona. RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 400 MHz): 8,27-7,99 (m, 8H), 7,33

(d, $J$ = 8,3, 1,88H), 6,91 (s a, 0,12H), 5,92 (s a, ~1H), 0,12 (s a, 0,12H), 5,17 (m, 1,88 H), 4,12 (m, 1,88H), 3,91-3,79 (m, 4H), 3,55 (s, ~6H), 2,75 (s a ap., 6H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,24-1,95 (m, 8H), 0,91-0,78 (m, 12H). [Nota: algunos de los desplazamientos químicos del rotámero minoritario no se identificaron, y eso se debe en parte a que se dan valores aproximados para algunas de las integraciones].

LC (Cond. VII): TR = 1,09 minutos, índice de homogeneidad >95%

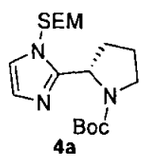
CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{56}N_9O_6$: 794,43; encontrado 794,29.

*Ejemplo 4*



*((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

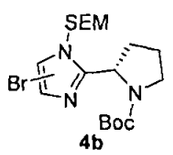
*Ejemplo 4, Etapa a*




4a

Se añadió en una extracción NaH (243 mg de 60%, 6,08 mmol) a una semi-solución en DMF (15 ml) de imidazol 1a (1,228 g, 5,17 mmol) y se agitó durante 75 min. Se añadió gota a gota SEM-Cl (1,0 ml, 5,65 mmol) durante 7 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas más. El componente volátil, incluyendo el disolvente, se retiró al vacío y el residuo se repartió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó con un Biotage® (100 g de gel de sílice; EtOAc al 60-100%/hexanos), produciendo el imidazol 1a en forma de un aceite viscoso incoloro (1,649 g). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 400 MHz): 7,16/7,13 (solapamiento singletes, 1H), 6,80/6,78 (solapamiento singletes, 1H), 5,61 (d, $J$ = 10,8, 0,41H), 5,38 (d, $J$ = 11,1, 0,59 H), 5,26 (d, $J$ = 11,4, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,51-3,33 (m, 4H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,35 (s, 3,79H), 1,12 (s, 5,21 H), 0,91-0,76 (m, 2H), -0,04 (s, 9H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{34}N_3O_3Si$: 368,24; encontrado 368,23.

*Ejemplo 4, Etapa b*




4b

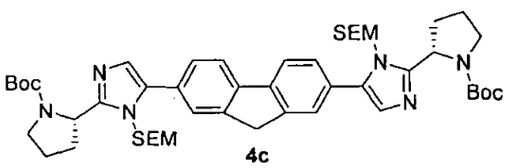
Una solución en $CH_3CN$ (6 ml) de NBS (573 mg, 3,22 mmol) se añadió gota a gota durante 8 minutos a una solución

enfriada (hielo/agua) en $CH_3CN$ (10 ml) de la amina 4a y se agitó durante 95 min. El baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó durante 35 min más. El componente volátil se retiró al vacío y el material en bruto resultante se sometió directamente a una purificación por Biotage® (100 g de gel de sílice; EtOAc al 40-50%/hexanos), produciendo el bromuro 4b en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro (0,895 g). De acuerdo con el análisis por RMN de $^1H$, el producto parece ser una mezcla de regioisómeros (en una proporción de 7,1:1,0) y se sometió a la siguiente etapa tal cual.

LC (Cond. VII): TR = 1,77 min

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{33}BrN_3O_3Si$: 446,15; encontrado 446,07

*Ejemplo 4, Etapa c*




4c

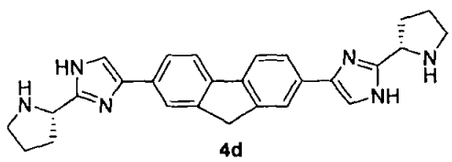
El carbamato 4c se preparó partiendo de 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-ona y el bromuro 4b, mediante un acoplamiento de Suzuki, de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de carbamato 1d. La asignación regioquímica SEM anterior para el producto principal se basa en estudios NOE, aunque no tiene trascendencia para el propósito actual. RMN

de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,50, 500 MHz): 8,04-8,02 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,06 (s a, 2H), 5,62-5,60 (m, 0,82H), 5,43-5,41 (m, 1,18H), 5,27 (m, 2H), 5,09 (m, 0,86H), 1,14 (m, 1,14H), 4,02 (s, 2H), 3,63-3,38 (m, 8H), 2,33-2,09 (m, 4H), 2,01-1,84 (m, 4H), 1,39 (s, 7,56H), 1,18 (s, 10,44H), 0,92-0,81 (m, 4H), -0,04 (s, 18H).

LC (Cond. VII): TR = 1,92 min

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{49}H_{73}N_6O_6Si_2$: 897,51; encontrado 897,37

*Ejemplo 4, Etapa d*




4d

Se añadió una solución en dioxano de HCl (3 ml de 4,0 N, 12 mmol) al compuesto 4c (133 mg, 0,148 mmol) y la mezcla de reacción heterogénea resultante se agitó durante ~14 h, después se añadió $CH_3OH$ (1,0 ml) y la agitación se continuó durante ~4,5 horas más. El componente volátil se retiró al vacío, se secó a alto vacío y se sometió a la siguiente etapa sin purificación.

*Ejemplo 4*

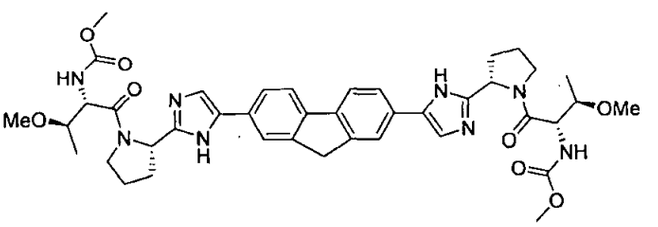
La pirrolidina 4d se elaboró para dar la sal TFA del Ejemplo 4 de acuerdo con el protocolo descrito para la síntesis del Ejemplo 1, con la excepción notable de que se

emplearon 6 equiv. mol de *i*-$Pr_2EtN$. RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,50, 400 MHz): 8,11-7,82 (m, 8H), 7,34 (d, *J* = 8,3, 1,89H), 6,92 (s a ap., 0,11H), 5,55 (m, 0,14H), 5,16-5,13 (m, 1,86H), 4,14-3,74 (m, 8H), 3,55/3,35 (dos s, 6H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,20-1,74 (m, 8H), 0,91-0,78 (m, 12H).

LC (Cond. VII): TR = 1,28 min

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{51}N_8O_6$: 751,39; encontrado 751,24

*Ejemplo 5*




*((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo*

La sal TFA del Ejemplo 5 se preparó a partir de la pirrolidina 4d y el ácido apropiado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 4. RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, δ = 2,50, 400 MHz): 8,11-7,82 (m, 8H), 7,23 (d, *J* = 8,3, 1,87H), 6,75 (s a ap., 0,13H), 5,65 (m, 0,17H), 5,17-5,13 (m, 1,83H), 4,33-4,22 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,93-3,72 (m, 4H), 3,61-3,19 (m, 14H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,21-1,72 (m, 6H), 1,10 (d, *J* = 6,3, 0,58H), 5,42 (d, *J* = 6,0, 5,42H).

LC (Cond. VII): TR = 1,17 min

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{51}N_8O_8$: 783,38; encontrado 783,23

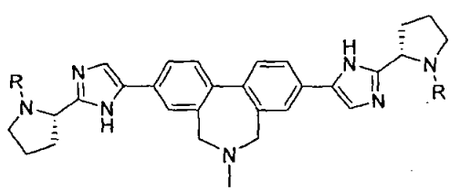
*Ejemplo 6-7*

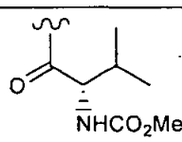
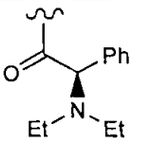
Se añadieron $MeNH_2$ (4,9 ml, 9,87 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,349 g, 3,29 mmol) a una solución en THF (6,5 ml) de 4,4'-dibromo-2,2'-*bis*(bromometil)bifenilo (0,328 g, 0,658 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se pasó a través de MCX (lavada $CH_3OH$; elución con $NH_3$ 2,0 M/$CH_3OH$), produciendo 3,9-dibromo-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina en forma de un sólido de color blanco (0,24 g). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 500 MHz): 2,31 (s, 3 H), 3,24 (s, 4 H), 7,47 (d, *J* = 7,9, 2 H), 7,55-7,82 (m, 4 H).

LC (Cond.III): TR = 2,42 min

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{15}H_{14}Br_2N$: 367,95; encontrado 368,17 (para el isótopo dominante)

Los Ejemplos 6-7 se prepararon partiendo de 3,9-dibromo-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina empleando los procedimientos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 a partir de 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-ona.



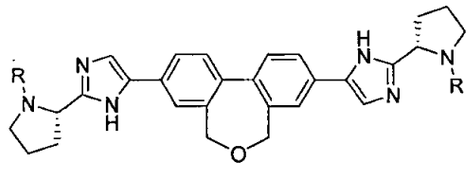
| Ejemplo | Nombre del Compuesto | R | TR (LC-Cond.); índice de homogeneidad en %; Datos de EM |
|---|---|---|---|
| 6 | *((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo* |  | 1,98 minutos (Cond. IV); >95%<br><br>CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{56}N_9O_6$: 794,43; encontrado 795,27 |
| 7 | *(1S,1'S)-2,2'-((6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina-3,9-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina)* |  | 1,82 minutos (Cond. III); >95%<br><br>CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{53}H_{64}N_9O_2$: 858,52; encontrado 859,07. |

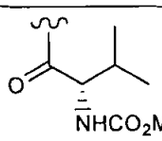
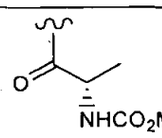
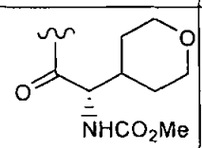
*Ejemplo 8-12*

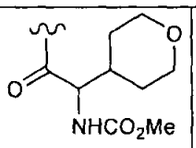
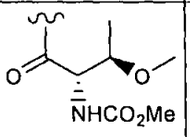
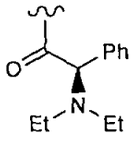
Se añadió HBr (11 ml, 97 mmol) a una solución en THF (10 ml) de (4,4'-dibromobifenil-2,2'-diil)dimetanol (para la

preparación, véase: *Tetrahedron Letters* 2004, *45*, 2801; 1,3 g, 3,49 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante seis horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mayor parte del componente orgánico se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo con $CH_2Cl_2$ (10 ml, 3 x). La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío, produciendo un aceite pardo, que cuando se disolvió en 5 ml de acetona y se dejó en reposo en condiciones ambientales durante 1 h, produjo un precipitado. La filtración y el secado al vacío produjeron 3,9-dibromo-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina en forma de un sólido de color blanco (0,628 g, rendimiento del 51%). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 500 MHz): 4,23-4,29 (m, 4H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,74 (dd, $J$ = 7,9, 2,1, 2H) 7,79 (d, $J$ = 2,1, 2H).

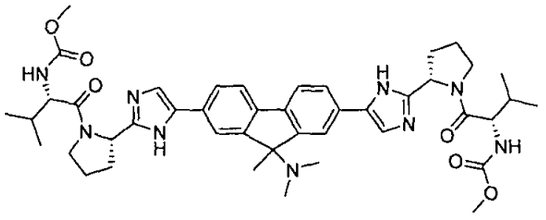
Los Ejemplos 8-12 se prepararon partiendo de 3,9-dibromo-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina empleando los procedimientos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 a partir de 2,7-dibromo-9*H*-fluoren-9-ona y los sustratos apropiados.



| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | TR (LC-Cond.); índice de homogeneidad en %; Datos de EM |
|---|---|---|---|
| 8 |  | *((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo* | 2,31 minutos (Cond. IV); >95%<br><br>CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_8O_7$: 781,40; encontrado 781,59 |
| 9 |  | *((1S)-2-((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo* | 2,05 minutos (Cond. IV); >95%<br><br>CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{45}N_8O_7$: 725,34; encontrado 725,32 |
| 10 |  | *(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina-3,9-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo* | 2,06 minutos (Cond. IV); >95%<br><br>CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{57}N_8O_9$: 865,42; encontrado 865,89. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 10A |  | *(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina-3,9-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil(2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo* | 2,09 minutos (Cond. IV); >95% CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{57}N_8O_9$: 865,42; encontrado 865,22, |
| 11 |  | *((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo* | 2,15 minutos (Cond. IV); >95% CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_8O_9$: 813,39; encontrado 814,31 |
| 12 |  | *(1S,1'S)-2,2'-(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina-3,9-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina)* | 1,26 minutos (Cond. II); >95% CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{52}H_{61}N_8O_3$: 845,49; encontrado 845,22. |

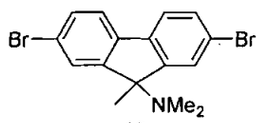
*Ejemplo 13*



*((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimetilamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-*

*((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

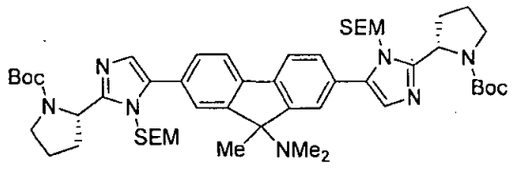
*Ejemplo 13, Etapa a*




13a

Se añadió gota a gota $NaN(TMS)_2$ (3,40 ml de 1,0 M/THF, 3,4 mmol) durante 2 minutos a una solución en THF de la amina 3a (1,14 g, 3,10 mmol) y se agitó durante 20 min. Después, se añadió gota a gota MeI (0,27 ml, 4,33 mmol) durante 3 minutos y la agitación se continuó durante ~65 min. La reacción se trató con exceso de $CH_3OH$ y todo el componente volátil se retiró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con una cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10%/hexanos), produciendo la amina 13a en forma de un sólido de color blanquecino (793 mg). RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, □ = 2,50, 400 MHz): 7,80 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,67 (d, *J* = 1,7, 2H), 7,58 (dd, *J* = 8,1, 1,8, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,58 (s, 3H). CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{16}H_{16}Br_2N$: 381,96; encontrado 381,90 (para el isótopo dominante).

*Ejemplo 13, Etapa b*




13b

Se añadió $Pd(OAc)_2$ (5,3 mg, 0,024 mmol) a la mezcla del dibromuro 13a (101,8 mg, 0,267 mmol), el imidazol 13a (145,6 mg, 0,396 mmol), $Ph_3P$ (12,5 mg, 0,048 mmol) y $K_2CO_3$ (116 mg, 0,839 mmol) en dioxano (2,5 ml), se burbujeó nitrógeno a su través durante 1 minuto y después se calentó a 140°C (microondas) durante 3 horas. La mezcla se trató con $CH_3OH$ (2 ml), se filtró a través de un lecho de algodón y el componente volátil se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por un sistema de HPLC de fase inversa ($H_2O/CH_3OH$/TFA), el eluido de HPLC se neutralizó con exceso de $NH_3/CH_3OH$ y el componente volátil se retiró al vacío. El material resultante se repartió entre $CH_2Cl_2$ y agua y la fase acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$. La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío, produciendo 13b en forma de una espuma de color blanco (56,1 mg). La preparación regioquímica de 13b no se determinó ya que era intrascendente para el propósito actual. CL/EM: Anál. calc. para $[M-SEM+H]^+$ $C_{46}H_{66}N_7O_5Si$: 824,49; encontrado 824,34.

*Ejemplo 13*

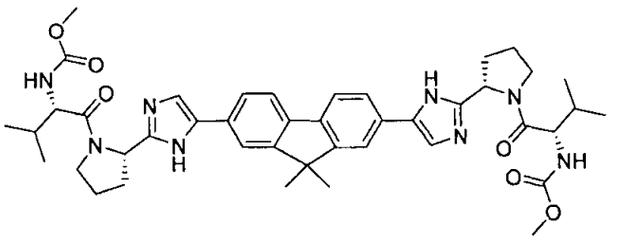
La sal TFA del Ejemplo 13 se preparó partiendo del compuesto 13b empleando los procedimientos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 a partir del intermedio 4c, con la excepción de que el precursor de pirrolidina correspondiente empleado para la última etapa se liberó de la base con MCX, y de que sólo se emplearon 2 equiv. mol de *i*-$Pr_2EtN$ para la

etapa de acoplamiento de HATU. RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, δ = 2,50, 400 MHz): 8,24-7,96 (m, 8H), 7,32 (m, 1,89H), 6,89 (s a ap., 0,11H), 5,52 (s a ap., 0,12H), 5,17-5,14 (m, 1,88H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,54/3,36 (dos s, 6H), 2,63 (s a ap., 6H), 2,43-1,93 (m, 13H), 0,91-0,78 (m, 12H).

LC (Cond. VII): TR = 1,14 min

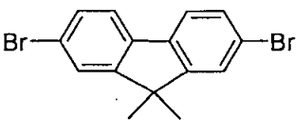
CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{58}N_9O_6$: 808,45; encontrado 808,32

*Ejemplo 14*



*((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

*Ejemplo 14, Etapa a*



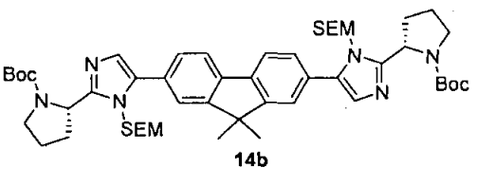
**14a**

Se añadió en extracciones KOH en polvo (0,970 g, 17,3 mmol) durante 1 minuto a una mezcla heterogénea de 2,7-

dibromo-9*H*-fluoreno (1,30 g, 4,01 mmol) y MeI (0,560 ml, 9,00 mmol) en DMSO (10 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante ~17,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con hexanos (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con una cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó en forma de una malla de gel de sílice; hexanos), produciendo 14a (728 mg) contaminado con el intermedio de mono-metil correspondiente en una proporción 12:1 (RMN de $^1H$).

Se añadió $NaN(TMS)_2$ (0,5 ml de 1,0 M/THF, 0,50 mmol) a una solución en THF (4,0 ml) de la mezcla anterior (702 mg) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió gota a gota MeI (0,15 ml, 2,41 mmol) durante unos minutos y se agitó durante 75 min. Después, se inactivó con $CH_3OH$ (10 ml) y el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre $CH_2Cl_2$ y agua y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío, produciendo 14a en forma de un sólido de color amarillo claro, libre de la impureza mono-metilada. El material en bruto se sometió a la siguiente etapa sin purificación. RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, $\delta$ = 7,24, 400 MHz): 7,53 (d, $J$ = 7,8, 2H), 7,53 (d, $J$ = 2, 2H) 7,45 (dd, $J$ = 8,1, 1,8, 2H), 1,45 (s, 6H).

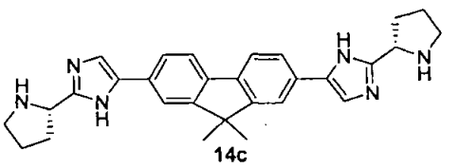
*Ejemplo 14, Etapa b*




14b

El compuesto 14b se preparó a partir del dibromuro 14a de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 13b a partir del dibromuro 6a. CL/EM: Anál. calc. para $[M-SEM+H]^+$ $C_{45}H_{63}N_6O_5Si$: 795,46; encontrado 795,33.

*Ejemplo 14, Etapa c*




14c

Se añadió HCl/dioxano (5 ml de 4 N, 20 mmol) al compuesto 14b (124,5 mg, 0,135 mmol) y se agitó para realizar una disolución total. La solución se enfrió con un baño de hielo/agua y se trató gota a gota con 1 ml de una solución concentrada al 33% de HCl durante 2 min. Después, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante ~22,5 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se liberó primero de la base con MCX (2 g; lavada con $CH_3OH$; elución con $NH_3$ 2,0 N/$CH_3OH$) y después se purificó con una HPLC de fase inversa ($CH_3OH/H_2O$/TFA). El eluido de HPLC se concentró y el producto resultante se liberó de la base con MCX como se ha indicado anteriormente, produciendo la pirrolidina

14c en forma de una espuma de color rojizo-naranja, contaminado con una impureza sin identificar (38,7 mg). RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 400 MHz): 1,83 (s, 2H), 7,74-7,69 (m, 4H), 7,49 (s a ap., 2H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,95-1,70 (6H), 1,48 (s, 6H).

LC (Cond. VII): TR = 1,03 min

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{29}H_{33}N_6$: 465,28, encontrado 465,21.

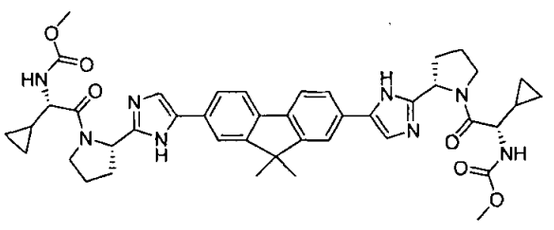
*Ejemplo 14*

El Ejemplo 14 se preparó en forma de una sal TFA partiendo de 14c de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 a partir del intermedio 1e. RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 400 MHz): 8,13 (s, 2H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1,89H), 6,93 (m, 0,11H), 5,61 (m, 0,14H), 5,17-5,14 (m, 1,86H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 4H), 3,54/3,33 (dos s, 6H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,22-1,99 (m, 8H), 1,53 (s, 6H), 0,92-0,78 (m, 12H).

LC (Cond. VII): TR = 1,37 min

CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{55}N_8O_6$: 779,42; encontrado 779,23

*Ejemplo 15*



*((9,9-dimetil-9H-fluoreno-2,7-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo*

El Ejemplo 15 (sal TFA) se preparó de acuerdo con el protocolo descrito para el Ejemplo 14 empleando el ácido apropiado para la etapa final. RMN de $^1$H (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 400 MHz): 8,11-8,01 (m, 6H), 7,83-7,79 (2H), (d, *J* = 7,8, 1,84H), 7,47 (m, 0,16H), 5,46 (m, 0,19H), 5,18-5,15 (m, 1,81H), 3,89-3,72 (m, 6H), 3,55/3,33 (dos s, 6H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,23-1,95 (m, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,21-1,04 (m, 2H), 0,51-0,23 (m, 8H).

LC (Cond. VII): TR = 1,25 min

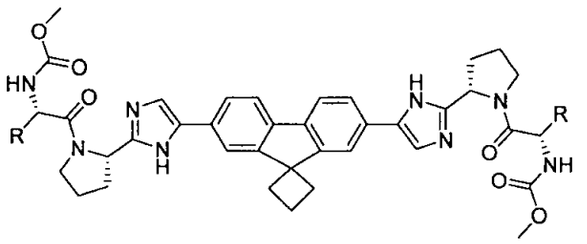
CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_6$: 775,39; encontrado 775,36

*Ejemplo 16-17*

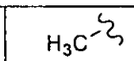
Se añadió en extracciones KOH en polvo (983 mg, 17,5 mmol) durante 1 minuto a una mezcla heterogénea de 2,7-dibromo-9*H*-fluoreno (1,31 g, 4,04 mmol) y 1,3-dibromopropano (837 mg, 4,15 mmol) en DMSO (20 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante ~5 días. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con $CH_2Cl_2$ al 10%/hexanos (100 ml, 2 x). La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con una cromatografía en columna (la muestra se cargó en forma de una malla de gel de sílice; hexanos, con

elución por gravedad), produciendo 2',7'-dibromoespiro[ciclobutano-1,9'-fluoreno] en forma de un sólido esponjoso de color blanco (600 mg). RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, δ = 7,24, 400 MHz): 7,86 (d, J 1,8, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,44 (dd, *J* = 8,1, 1,8, 2H), 2,61 (t ap., *J* = 8,1, 4H), 2,42-2,34 (m, 2H).

Los Ejemplos 16-17 (sal TFA) se prepararon partiendo de 2',7'-dibromoespiro[ciclobutano-1,9'-fluoreno] empleando el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 14 a partir del dibromuro 14a.

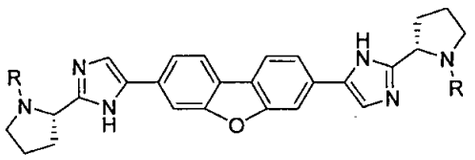


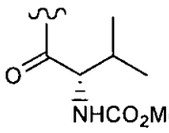
| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | TR (LC-Cond.); índice de homogeneidad en %; Datos de EM |
|---|---|---|---|
| 16 |  | *((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)espiro[ciclobutano-1,9'-fluoren]-2'-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo* | 1,38 minutos (Cond. VII); >95%<br><br>CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{55}N_8O_6$: 791,42; encontrado 791,32 |

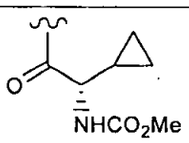
| | | | |
|---|---|---|---|
| 17 |  | *((1S)-2-((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)espiro[ciclobutano-1,9'-fluoren]-2'-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo* | 1,22 minutos (Cond. VII); >95%<br><br>CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735,36; encontrado 735,28. |

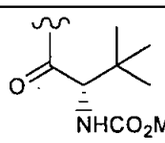
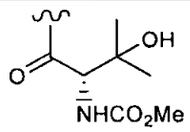
*Ejemplos 18-21*

Los Ejemplos 18-21 se prepararon partiendo de 3,7-dibromodibenzo[b,d]furano (que a su vez se preparó de acuerdo con *Eur. J. Med. Chem.* 1999, *34*, 205) empleando los procedimientos descritos para la síntesis del Ejemplo 14 a partir del dibromuro 14a.

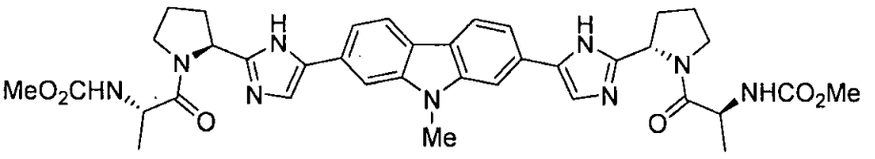


| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | TR (LC-Cond.); índice de homogeneidad en %; Datos de EM |
|---|---|---|---|
| 18 |  | *((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-* | RMN de $^1H$ (DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2,50, 500 MHz): 14,60 (s, 2H), 8,32 (d, *J* = 7,9, 2H), 8,14-8,24 (m, |

| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | TR (LC-Cond.); índice de homogeneidad en %; Datos de EM |
|---|---|---|---|
| | | *il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo* | 4H), 7,87 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,5, 2H), 5,17 (t ap., *J* = 7,2, 2H), 4,13 (t, *J* = 7,9, 2H), 3,79-3,92 (m, 4H), 3,55 (s, 6H), 2,41(m, 2H), 1,94-2,26 (m, 8H), 0,71 - 0,95 (m, 12 H)<br><br>2,27 minutos (Cond. VI); >95%<br><br>CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}N_8O_7$: 753,37; encontrado 753,88 |
| 19 |  | *(dibenzo[b,d]furan-3,7-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo* | 2,18 minutos (Cond. VI); >95%<br><br>CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{45}N_8O_7$: 749,34; encontrado 749,78 |

| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | TR (LC-Cond.); índice de homogeneidad en %; Datos de EM |
|---|---|---|---|
| 20 |  | *((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metilo* | 2,51 minutos (Cond. VI); >95%<br><br>CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_8O_7$: 781,40; encontrado 781,85 |
| 21 |  | *((1S)-2-hidroxi-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-3-hidroxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo* | 2,16 minutos (Cond. VI); >95%<br><br>CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}N_8O_9$: 785,36; encontrado 785,89 |

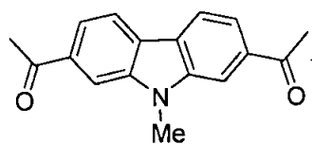
*Ejemplo 22*



*((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-*

*alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo*

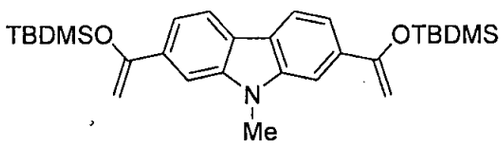
*Ejemplo 22, Etapa a*




**22a**

A una solución agitada de 2,7-dibromo-9-metil-9*H*-carbazol (1,52 g, 4,47 mmol) en THF anhidro (150 ml) a -78°C se le añadió *n*-BuLi (1,06 M en hexano, 12,6 ml, 13,4 mmol) durante 10 min. La suspensión resultante se agitó a -78°C durante 6 h, después de lo cual se añadió *N*-metil-*N*-metoxiacetamida (1,43 ml, 13,4 mmol). La agitación se continuó as la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla se inactivó con $NaH_2PO_4$ 2 N, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sistema Biotage® Horizon/acetato de etilo al 2-55%-hexanos), produciendo 22a (0,560 g, 47%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 8,35 (d, $J$ = 8,09 Hz, 2H), 8,27 (s, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,72 (s, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{17}H_{15}NO_2$: 265; encontrado: 266 $(M+H)^+$.

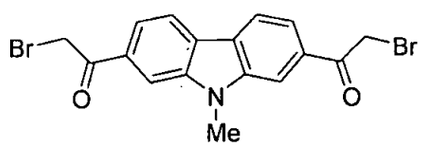
*Ejemplo 22, Etapa b*




**22b**

A una suspensión enfriada con hielo de 22a (0,661 g, 2,49 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió trietilamina (1,39 ml, 9,96 mmol) y después triflato de *terc*-butildimetilsililo (1,72 ml, 7,47 mmol). La agitación se continuó a 0°C durante 10 minutos y después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc-$H_2O$ y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad, dando 22b en forma de un sólido de color pardo claro con rendimiento esencialmente cuantitativo. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

*Ejemplo 22, Etapa c*

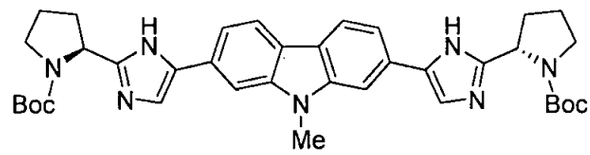



**22c**

A una solución agitada de 22b en THF anhidro (25 ml) a 0°C se le añadió en una porción *N*-bromosuccinimida (0,709 g, 3,98 mmol). La agitación se continuó a 0°C durante 30 minutos más y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtro se secó al aire, dando 22c (1,05 g, 100%) en forma de un

sólido de color amarillo. RMN de $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,41 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 8,37 (s, 2H), 7,89 (m, 2H), 5,10 (s, 4H), 4,07 (s, 3H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{17}H_{13}Br_2NO_2$: 421; encontrado: 422 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 22, Etapa d*

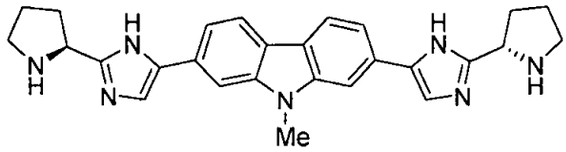



**22d**

Una mezcla de 22c (1,05 g, 2,49 mmol), Boc-*L*-prolina (1,07 g, 4,98 mmol) y DIEA (0,867 ml, 4,98 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a 85°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 horas. Después, la mezcla enfriada se concentró a sequedad, dando un residuo sólido. Una mezcla de este material y $NH_4OAc$ (1,92 g, 0,025 mol) en tolueno (32 ml) se calentó a 120°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2,5 h y después la mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc-salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (C18/$CH_3CN$-$H_2O$+TFA al 0,1%), dando la sal TFA de 22d (as 0,840 g, total del 34%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de $^1$H (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,28 (m, 2H), 7,95 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 5,14 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,09 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,48 (s, 8H), 1,30 (s, 10H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{37}H_{45}N_7O_4$: 651; encontrado:

652 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 22, Etapa e*




**22e**

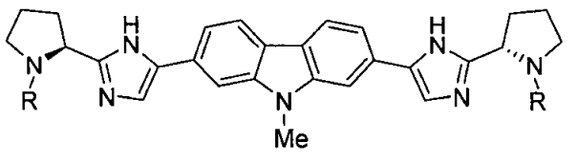
A una solución de la sal TFA de 22d (0,840 g, 0,845 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió TFA (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en $CH_3OH$ y se aplicó a un lecho de gel de extracción MCX (12 g, acondicionado previamente con $CH_3OH$-diclorometano, 1:1). El lecho se eluyó con $CH_3OH$- diclorometano (1:1) y después $NH_3$ 2 N en $CH_3OH$, y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, dando 22e en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento cuantitativo). Este material se usó tal cual en etapas posteriores.

*Ejemplo 22*

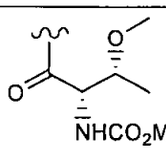
A una mezcla de ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)propanoico (0,022 g, 0,150 mmol) y HATU (0,057 g, 0,150 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIEA (0,104 ml, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió una solución de 22e (0,034 g, 0,075 mmol) en DMF (2,5 ml) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se repartió entre

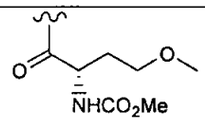
acetato de etilo-agua (1:1) y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18/MeCN-$H_2O$+TFA al 0,1%) y las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad. El residuo se liofilizó en $CH_3CN$-$H_2O$ (1:1), dando la sal TFA del Ejemplo 22 (0,0064 g, 8%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,25 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,93 (m, 4H), 7,58 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 5,30 (m, 2H), 4,49 (cuadr., *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,20 - 3,98 (m, 1,5 H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,55 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,34 (d, *J* = 7,07 Hz, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{37}H_{45}N_7O_4$: 709; encontrado: 710 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 23-24*



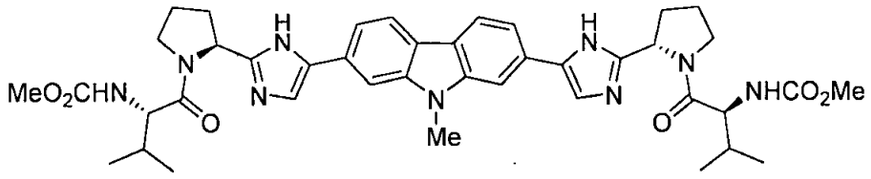

Los Ejemplos 23-24 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 22, usando los ácidos apropiados.

| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | Descripción (Rendimiento) RMN de $^1H$ y Datos de CL/EM |
|---|---|---|---|
| 23 |  | *((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-* | Sólido de color amarillo (0,011 g, 12%); RMN de $^1H$ (400 |

| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | Descripción (Rendimiento) RMN de $^1H$ y Datos de CL/EM |
|---|---|---|---|
| | | *metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo* | MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,25 (m, 2H), 7,94 (m, 4H), 7,59 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 5,31 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,99 (m, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,59 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 1,14 (m, 2H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{41}H_{51}N_9O_8$: 797; encontrado: 798 $(M+H)^+$. |
| 24 |  | *((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo* | Sólido de color amarillo (0,0203 g, 26%). RMN de $^1H$ (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,26 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,94 (s, 4H), 7,59 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 5,31 (m, 2H), 4,59 (cuadr., *J* = 4,55 Hz, 2H), 4,02 - 3,99 (m, 2,5 H), 4,01 (s, 3H), 3,90 |

| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | Descripción (Rendimiento) RMN de $^1H$ y Datos de CL/EM |
|---|---|---|---|
| | | | (m, 3H), 3,65 (s, 6H), 3,45 (m, 5H), 2,57 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,08 (m, 3H), 1,81 (m, 3H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{41}H_{51}N_9O_8$: 797; encontrado: 798 $(M+H)^+$. |

*Ejemplo 25*

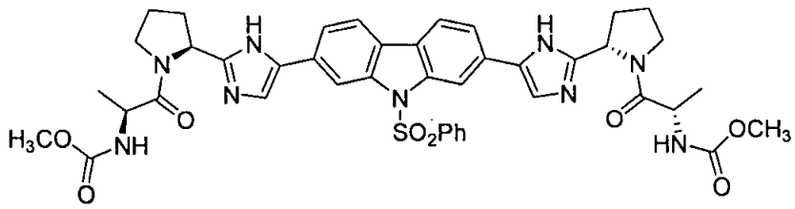



*((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

El producto en bruto obtenido de acuerdo con el procedimiento general indicado en el Ejemplo 22, usando ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,024 g, 0,138 mmol) y 9-metil-2,7-bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)-9*H*-carbazol (0,021 g, 0,046 mmol), se purificó por HPLC prep (C-18/MeCN-$H_2O$-$NH_4OAc$), produciendo el Ejemplo 25 (0,0207

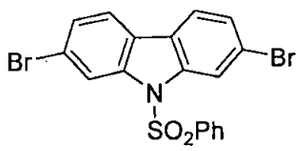
g, 59%) en forma de un sólido de color blanco. RMN de $^1$H (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 7,98 (m, 3H), 7,82 (m, 0,6H), 7,74 (m, 2,4H), 7,53 (d, *J* = 7,07 Hz, 0,5H), 7,64 (m, 2,5H), 7,39 (m, 0,6H), 7,34 (m, 2,4H), 5,34 (m, 0,6H), 5,20 (dd, *J* = 5,31, 7,83 Hz, 2,4H), 4,24 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,37 - 2,19 (m, 6H), 2,09 - 2,02 (m, 4H), 0,94 (m, 12H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{41}H_{51}N_9O_6$: 765; encontrado: 766 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 26*



*((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo*

*Ejemplo 26, Etapa a*

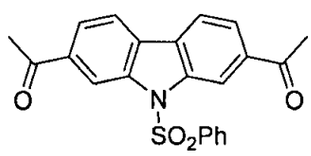


**26a**

Una mezcla de KOH recién pulverizado (1,31 g, 23,4 mmol) en DMSO (28 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de lo cual se añadió en una porción 2,7-dibromocarbazol sólido (1,90 g, 5,85 mmol). La

mezcla se agitó durante 1 h, después se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,49 ml, 11,7 mmol) y la agitación se continuó durante 18 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (150 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con agua y se secó al aire. El polvo de color beige resultante se trituró con diclorometano-hexanos, se filtró y se secó al vacío, dando 26a (2,10 g, 77%) en forma de un sólido de color beige. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 1,52 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (t, *J* = 8,08 Hz, 2H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{18}H_{11}Br_2NO_2S$:463; encontrado: 464 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 26, Etapa b*

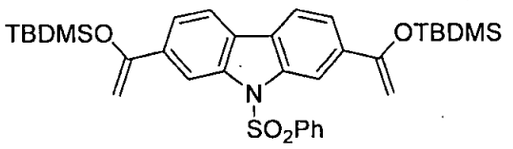



**26b**

A una solución de 26a (2,086 g, 4,48 mmol) en THF seco (60 ml) a -78°C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota *n*-BuLi (1,29 M en hexanos, 10,4 ml, 13,4 mmol) durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 70 minutos, después se añadió *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (1,43 ml, 13,45 mmol) y el baño de refrigeración se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la reacción se interrumpió con $NaH_2PO_4$ 2 N y se extrajo con EtOAc. La fase

orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad, dando un sólido de color castaño. Este sólido se trituró con hexanos-acetonitrilo y el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío, dando 26b (1,16 g, 66%) en forma de un sólido de color beige claro. RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,79 (s, 2H), 8,40 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 8,10 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 2,74 (s, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{22}H_{17}NO_4S$:391; encontrado: 392 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 26, Etapa c*

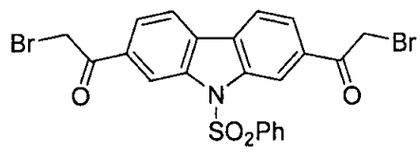



**26c**

A una suspensión enfriada con hielo de 26b (1,16 g, 2,96 mmol) y trietilamina (1,65 ml, 11,8 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió TBDMSOTf (2,04 ml, 8,88 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla se repartió entre EtOAc-agua y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró, dando 26c en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento cuantitativo. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, *J* = 1,52 Hz, 2H), 7,79 (m, 4H), 7,62 (dd, *J* = 1,52, 8,59 Hz, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,29 (m,

2H), 7,17 (m, 1H), 5,03 (d, *J* = 2,02 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 2,02 Hz, 2H), 1,07 (s, 18H), 0,27 (s, 12H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{34}H_{45}NO_4SSi_2$: 619, encontrado: 620 $(M+H)^+$.

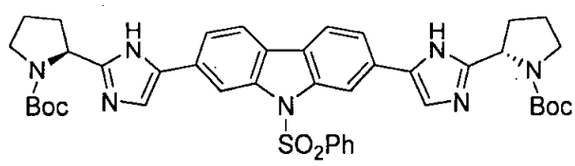
*Ejemplo 26, Etapa d*




**26d**

A una solución de 26c (2,96 mmol) en THF (40 ml) se le añadió NBS (0,948 g, 5,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción de color ámbar oscuro se concentró casi a sequedad y se añadieron hexanos hasta que se formó un precipitado de color pardo. La mezcla se filtró, dando (después del secado al vacío) 26d en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento cuantitativo. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación. RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,84 (s, 2H), 8,44 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 8,14 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 5,13 (s, 4H).

*Ejemplo 26, Etapa e*



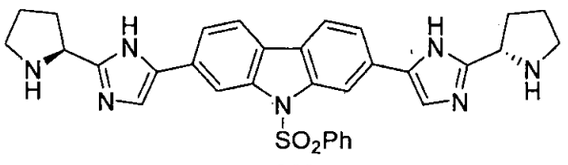

**26e**

Una solución de 26d (2,96 mmol), *N*-BOC-*L*-prolina (1,27

g, 5,92 mmol) y DIEA (1,03 ml, 5,92 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a aprox. 85°C durante 2 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad, dando un aceite pardo.

Una mezcla del aceite en bruto obtenido anteriormente y $NH_4OAc$ (2,28 g, 29,6 mmol) en tolueno (40 ml) se calentó a 125°C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 horas. La mezcla enfriada se repartió entre EtOAc-agua y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sistema Biotage® Horizon/metanol al 0-10%-diclorometano), dando 26e (1,09 g, 47%) en forma de un sólido de color pardo. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s a, 1H), 7,80 (d, $J$ = 7,58 Hz, 6H), 7,39 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 5,01 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 5H), 3,06 (s a, 2H), 2,19 (m, 4H), 1,99 (m, 3H), 1,51 (s, 18H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{42}H_{47}N_7O_6S$: 777; encontrado: 778 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 26, etapa f*




**26f**

A una solución de 26f (0,868 g, 1,12 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla se

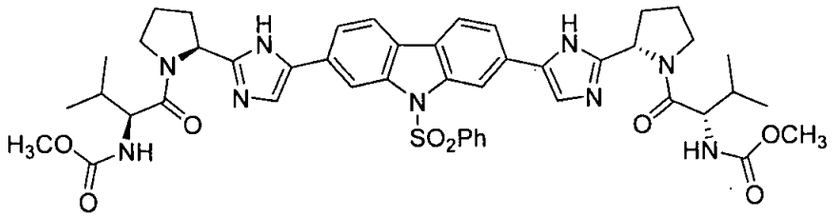
agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a sequedad. El residuo se recogió en $CH_3OH$ y se aplicó a una capa acondicionada previamente ($CH_3OH$) de gel de extracción SCX (3 cm x 3 cm). La capa se lavó con $CH_3OH$ y después se eluyó con $NH_3$ 2 M en $CH_3OH$. Las fracciones que contenían el producto se concentraron, dando 9-(fenilsulfonil)-2,7-*bis*(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)-9*H*-carbazol (0,582 g, 90%.) en forma de un sólido de color ámbar oscuro que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

*Ejemplo 26*

A una solución de ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)propanoico (0,061 g, 0,412 mmol) y HATU (0,157 g, 0,412 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIEA (0,359 ml, 2,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta solución se le añadió 26f en bruto (0,119 g, 0,206 mmol) y la agitación se continuó durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc-agua (1:1) y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (C-18/$CH_3CN$-$H_2O$-$NH_4OAc$) y las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad. El residuo se liofilizó en $H_2O$-$CH_3CN$ (7:3), dando el Ejemplo 26 (0,122 g, 66%) en forma de un sólido de color blanco. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) $\delta$ 8,64 (s, 0,5H), 8,59 (s, 1,5H), 7,89 (m, 4H), 7,74 (d, $J$ = 8,08 Hz, 0,5H), 7,66

(d, *J* = 8,08 Hz, 1,5H), 7,48 (m, 1,5H), 7,36 (m, 3,5H), 5,25 (m, 2H), 4,50 (cuadr., *J* = 6,91 Hz, 1,5H), 4,27 (m, 0,5H), 3,89 (t, *J* = 6,57 Hz, 3H), 3,59 (m, 6H), 2,48 - 1,99 (m, 9H), 1,36 (m, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{42}H_{45}N_9O_8S$: 835, encontrado: 836 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 27*

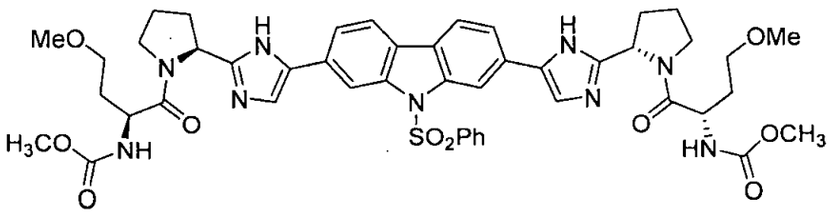


*((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

A una solución de ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,045 g, 0,256 mmol) y HATU (0,097 g, 0,256 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIEA (0,223 ml, 1,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta mezcla se añadió una solución de 26f (0,074 g, 0,128 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se añadió agua (5 ml) y la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep (C-18/$CH_3CN$ - $H_2O$ + TFA al 0,1%) y las fracciones que contenían el producto se concentraron a

sequedad y se purificaron de nuevo por HPLC prep (C-18/$CH_3CN$-$H_2O$-$NH_4OAc$), dando el Ejemplo 27 (0,0591 g, 52%) en forma de un sólido de color beige. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,63 (s, 0,5H), 8,58 (s, 1,5H), 7,90 (m, 4H), 7,74 (m, 0,5H), 7,67 (m, 1,5H), 7,48 (m, 1,5H), 7,36 (m, 3,5H), 5,22 (dd, *J* = 5,05, 7,58 Hz, 2H), 4,25 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,65 (s, 5H), 3,47 (s, 1H), 2,41 - 2,20 (m, 5,5H), 2,12 - 2,04 (m, 4,5H), 0,96 (m, 12H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{46}H_{53}N_9O_8S$: 891, encontrado: 892 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 28*

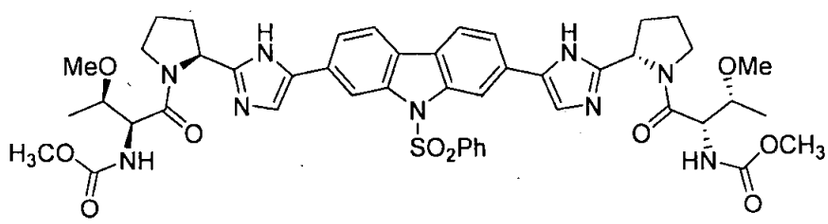



*((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo*

A una solución de ácido (*S*)-4-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (0,076 g, 0,398 mmol) y HATU (0,151 g, 0,398 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIEA (0,348 ml, 1,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta mezcla se le añadió 26f (0,115 g, 0,199 mmol), la agitación se continuó durante 2 h y después

la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc-salmuera (1:1). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC prep (C-18/$CH_3CN$-$H_2O$-$NH_4OAc$) y las fracciones que contenían el producto se liofilizaron, dando el Ejemplo 28 (0,122 g, 66%) en forma de un sólido de color blanco. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,64 (s, 0,5H), 8,59 (s, 1,5H), 7,90 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,49 (m, 1,5H), 7,37 (m, 3,5H), 5,40 (m, 0,5H), 5,25 (dd, *J* = 4,04, 8,08 Hz, 1,5H), 4,61 (m, 1,5H), 4,40 (m, 0,5H), 3,93 (m, 3H), 3,65 (s, 4,5H), 3,54 (s, 1,5H), 3,49 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,38 - 2,32 (m, 2H), 2,27 - 2,08 (m, 8H), 2,04 - 1,80 (6H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{46}H_{53}N_9O_{10}S$: 923; encontrado: 463 $[(M/2)+H)^+$.

*Ejemplo 29*

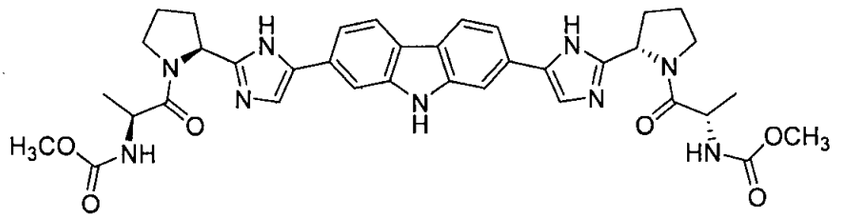



*rac-((1R,2S)-2-metoxi-1-(((2R)-2-(5-(7-(2-((2R)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-D-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo*

El Ejemplo 29 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 28 y se aisló en forma de un sólido

de color blanco (0,083 g, 44%). RMN de $^1H$ (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,63 (s, 0,5H), 8,58 (s, 1,5H), 7,89 (m, 4H), 7,72 (m, 0,5H), 7,66 (m, 1,5H), 7,47 (m, 1,5H), 7,37 (m, 3,5H), 5,56 (m, 0,4H), 5,25 (dd, *J* = 4,80, 7,83 Hz, 1,6H), 4,47 (d, *J* = 5,56 Hz, 1,5H), 4,35 (m, 0,5H), 3,94 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,73 - 3,69 (m, 1,3H), 3,66 (s, 6H), 3,61 - 3,56 (m, 0,7H), 2,40 - 2,22 (m, 6H), 2,07 (m, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,06 Hz, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{46}H_{53}N_9O_{10}S$: 923, encontrado: 463 $[(M/2)+H]^+$.

*Ejemplo 30*



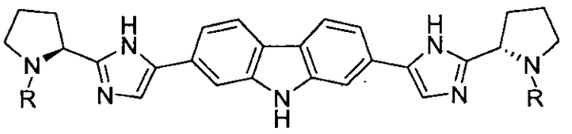
*((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo*

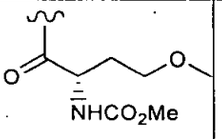
A una mezcla del Ejemplo 26 (0,033 g, 0,039 mmol) y $Na_2HPO_4$ (0,022 g, 0,051 mmol) en EtOH absoluto (2 ml) se le añadió amalgama de Na al 6% recién pulverizada (0,079 g). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después se filtró usando un filtro de jeringa 0,45 μM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en $CH_3OH$ (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (C-18/$CH_3CN$-$H_2O$-

$NH_4OAc$). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad y el residuo se liofilizó en $H_2O$-$CH_3CN$ (7:3), dando el Ejemplo 30 (0,014 g, 53%) en forma de un sólido de color beige. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 7,98 (m, 2H), 7,79 (s, 0,5H), 7,71 (s, 1,5H), 7,52 (m, 0,5H), 7,44 (d, *J* = 8,08 Hz, 1,5H), 7,37 (s, 0,5H), 7,28 (s, 1,5H), 5,21 (dd, *J* = 4,29, 7,83 Hz, 2H), 4,48 (cuadr., *J* = 7,07 Hz, 1,5H), 4,27 (m, 0,5H), 3,87 (t, *J* = 6,32 Hz, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,48 - 1,92 (m, 9H), 1,33 (d, *J* = 7,07 Hz, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{36}H_{41}N_9O_6$: 695; encontrado: 696 $(M+H)^+$.

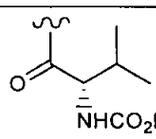
*Ejemplo 31-32*

Los Ejemplos 31-32 se prepararon a partir de los precursores de sulfonamida respectivos empleando el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 30.



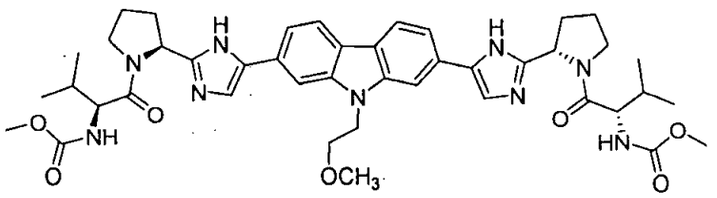
| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | Descripción del producto (Rendimiento) RMN de $^1H$ y Datos de CL/EM |
|---|---|---|---|
| 31 |  | *((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-* | Sólido de color amarillo (0,029 g, 26%); RMN de $^1H$ (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,22 (d, *J* = |

| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | Descripción del producto (Rendimiento) RMN de $^1H$ y Datos de CL/EM |
|---|---|---|---|
| | | *imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo* | 8,59 Hz, 2H), 7,90 (s, 0,35H), 7,86-7,84 (m, 3,65H), 7,60 (m, 0,3H), 7,54 (d, *J* = 8,08 Hz, 1,7H), 5,66 (m, 0,3H), 5,29 (dd, *J* = 5,56, 8,08 Hz, 1,7H), 4,58 (dd, *J* = 4,55, 9,09 Hz, 1,7H), 4,33 (m, 0,3H), 4,02-3,87 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 3,47 (m, 5H), 3,34 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 7H), 2,12-2,04 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 2H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{40}H_{49}N_9O_8$:783; encontrado: 784 $(M+H)^+$. |

| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | Descripción del producto (Rendimiento) RMN de $^1H$ y Datos de CL/EM |
|---|---|---|---|
| 32 |  | *((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo* | Sólido de color amarillo claro (0,003 g, 1,6%); RMN de $^1H$ (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,22 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 3,54 Hz, 3,5H), 7,76 (m, 0,5H), 7,61 (m, 0,3H), 7,53 (d, *J* = 8,59 Hz, 1,7H), 7,15 (m, 1,5H), 5,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,65 (s, 5H); 3,43 (s, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,37-1,95 (m, 10H), 0,94 (d, *J* = 7,07 Hz, 6H), 0,90 (d, *J* = 7,07 Hz, 6H). CL/EM: Anál. calc. para |

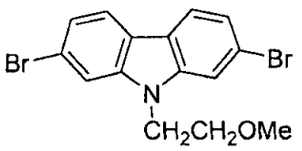
| Ejemplo | R | Nombre del Compuesto | Descripción del producto (Rendimiento) RMN de $^1H$ y Datos de CL/EM |
|---|---|---|---|
| | | | $C_{40}H_{49}N_9O_6$: 751; encontrado: 752 $(M+H)^+$. |

*Ejemplo 33*



*((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

*Ejemplo 33, Etapa a*

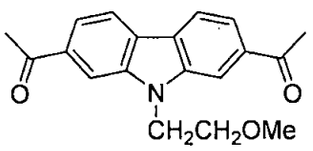


**33a**

A una suspensión enfriada con hielo de NaH (al 60% en aceite, 0,201 g, 5,02 mmol; lavada previamente con 3 x 5 ml de hexanos en atmósfera de Ar) en DMF (5 ml) se le añadió una solución de 2,7-dibromo-9*H*-carbazol (1,419 g, 4,37 mmol) en

DMF (25 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y después se añadió 2-cloroetil metil éter (1,40 ml, 15,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 40 min. Después, la mezcla enfriada se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml) y el precipitado de color blanco resultante se retiró por filtración y se secó al vacío, produciendo 33a (1,54 g, 92%) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. RMN de $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,34, 1,77 Hz, 2H), 4,37 (t, *J* = 5,81 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 5,81 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H).CL/EM: Anál. calc. para $C_{15}H_{13}Br_2NO$: 381; encontrado: 382 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 33, Etapa b*

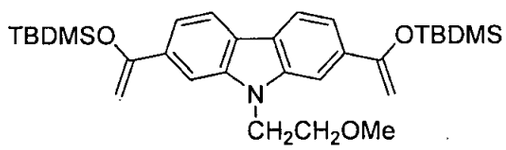



**33b**

A una solución agitada de 33a en bruto (1,577 g, 4,12 mmol) en THF seco (40 ml) a -78°C en atmósfera de Ar se le añadió gota a gota *n*-BuLi (1,29M en hexano, 9,53 ml, 12,3 mmol) durante 5 min. La agitación se continuó a la misma temperatura durante 2 h, después se añadió *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (1,31 ml, 12,3 mmol) y el baño de refrigeración se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con

$Na_2HPO_4$ 2 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad, dando un aceite de color ámbar que se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage, 40+M/acetato de etilo al 10-60%-hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se filtraron y se concentraron, dando 33b (0,967 g, 76%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 8,11 (m, 3H), 7,83 (dd, $J$ = 8,34, 1,26 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,52 (t, $J$ = 5,81 Hz, 2H), 3,78 (t, $J$ = 5,81 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{19}H_{19}NO_3$: 309; encontrado: 310 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 33, Etapa c*

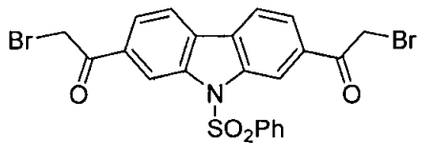



**33c**

A una suspensión enfriada con hielo de 33b (0,967 g, 3,12 mmol) y trietilamina (1,74 ml, 12,5 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió TBDMSOTf (2,15 ml, 9,38 mmol), la mezcla se agitó durante 20 minutos a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc-agua y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró, dando 33c en forma de un aceite con un rendimiento cuantitativo. Este material no era estable para

el análisis por RMN de $^1H$ o CL/EM y se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación.

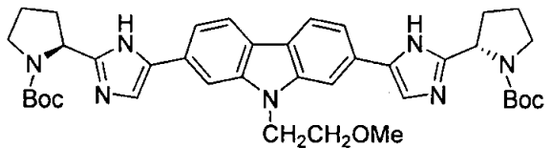
*Ejemplo 33, Etapa d*



**33d**

A una solución de 33c (3,12 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NBS (1,00 g, 5,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La suspensión de color amarillo resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con un volumen mínimo de THF y el sólido se secó al vacío, dando 33d (0,66 g, 45%) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,40 (m, 4H), 7,88 (dd, *J* = 8,34, 1,26 Hz, 2H), 5,08 (s, 4H), 4,77 (t, *J* = 5,31 Hz, 2H), 3,77 (t, *J* = 5,31 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H). CLEM: Anál. calc. para $C_{19}H_{17}Br_2NO_3$: 465; encontrado: 466 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 33, Etapa e*



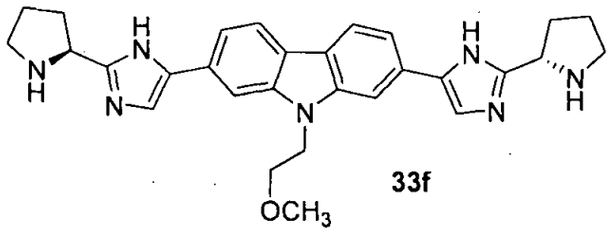
**33e**

Una solución de 33d (0,662 g, 1,42 mmol), *N*-BOC-L-prolina (0,611 g, 2,84 mmol) y DIEA (0,495 ml, 2,84 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó en un tubo cerrado

herméticamente a aprox. 85°C durante 2,5 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad, dando un sólido de color amarillo. CL/EM: Anál. calc. para $C_{39}H_{49}N_3O_{11}$: 735; encontrado: 736 $(M+H)^+$.

Una mezcla del sólido anterior y $NH_4OAc$ (1,09 g, 14,2 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a 125°C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida, se repartió entre EtOAc-salmuera y después la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18/MeCN-H2O+TFA al 0,1%), dando 33e (0,810 g, 82%) en forma de un sólido de color beige. RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,31 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 5,06 (m, 2H), 4,63 (t, *J* = 5,31 Hz, 2H), 3,80 (m, 2,5H), 3,64-3,58 (m, 2,5H), 3,48-3,39 (m, 2,5H), 3,18 (s, 3H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,11-1,94 (m, 7,5H), 1,79 (m, 1H), 1,41 (s, 8H), 1,19 (s, 10H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{36}H_{41}N_9O_6$: 695; encontrado: 696 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 33, Etapa f*



**33f**

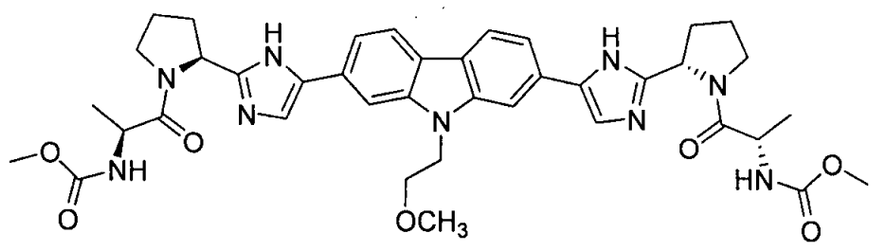
A una solución de 33e (0,810 g, 1,16 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió TFA (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se concentró a sequedad. El residuo se recogió en $CH_3OH$ y se aplicó a una capa acondicionada previamente ($CH_3OH$) de gel de extracción SCX (3 cm x 5 cm). La capa se lavó con $CH_3OH$ y después eluyendo con $NH_3$ 2 M en $CH_3OH$. Las fracciones que contenían el producto se concentraron, dando 33f (0,380 g, 66%.) en forma de un sólido de color naranja que se usó tal cual en la siguiente etapa. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,01 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,34, 1,26 Hz, 2H), 7,49 (s, 2H), 4,68 (t, *J* = 8,08 Hz, 2H), 4,57 (t, *J* = 5,56 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,56 Hz, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,33-3,28 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,48-2,05 (m, 8H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{29}H_{33}N_7O$: 495; encontrado: 496 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 33*

A una solución de ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,051 g, 0,29 mmol) y HATU (0,110 g, 0,29 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió DIEA (0,252 ml, 1,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta solución se le añadió 33f (0,072 g, 0,145 mmol) y la agitación se continuó durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc-salmuera (1:1) y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a

sequedad. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (C-18/$CH_3CN$-$H_2O$+TFA al 0,1%) y las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad. Esto produjo la sal TFA del Ejemplo 33 (0,055 g, 37%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de $^1H$ (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,25 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,94 (s, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 5,28 (t, *J* = 7,33 Hz, 2H), 4,67 (t, *J* = 5,05 Hz, 2H), 4,24 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,31-2,04 (m, 8H), 0,94 (d, *J* = 6,57 Hz, 6H), 0,90 (d, *J* = 7,07 Hz, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{43}H_{55}N_9O_7$: 809; encontrado: 810 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 34*

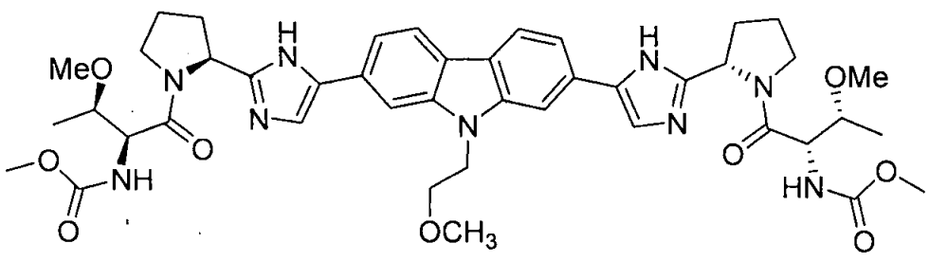


*((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo*

La sal TFA del Ejemplo 34 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 33, y se recuperó en forma de un sólido de color amarillo (0,0387 g, 27%). RMN de

$^1$H (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 8,26 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,58 (dd, *J* = 8,08, 1,52 Hz, 2H), 5,29 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 6H), 1,34 (d, *J* = 7,07 Hz, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{39}H_{47}N_9O_7$: 753; encontrado: 754 $(M+H)^+$.

*Ejemplo 35*




*((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo*

La sal TFA del Ejemplo 35 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 33. Este material se purificó de nuevo por HPLC preparativa (C-18/MeCN-$H_2O$-$NH_4OAc$), dando la base libre en forma de un sólido de color beige (0,031 g, 25%). RMN de $^1$H (400 MHz, $CH_3OH$-$d_4$) δ 7,99 (m, 2H), 7,86 (m, 0,5H), 7,80 (s, 1,5H), 7,54 (d, *J* = 8,59

Hz, 0,5H), 7,47 (d, *J* = 8,08 Hz, 1,5H), 7,41 (m, 0,5H), 7,36 (s, 1,5H), 5,54 (m, 0,5H), 5,23 (dd, *J* = 7,83, 4,8 Hz, 1,5H), 4,60-4,54 (m, 2H), 4,46 (d, *J* = 5,05 Hz, 1,5H), 4,35 (d, *J* = 5,05 Hz, 0,5H), 4,00-3,82 (m, 6H), 3,70-3,63 (m, 7H), 3,49 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,28 (m, 7H), 2,39-2,02 (m, 8H), 1,18 (d, *J* = 6,06 Hz, 6H). CL/EM: Anál. calc. para $C_{43}H_{55}N_9O_7$: 841; encontrado: 842 $(M+H)^+$.

**ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

Se utilizó un ensayo de replicón del VHC en la presente invención y se preparó, llevó a cabo y validó como se describe en el documento PCT/US2006/022197 del presente solicitante y en O'Boile et. al. *Antimicrob Agents Chemother.* **2005** Apr;49(4):1346-53.

Se usaron células de replicón de CHV 1b-377-neo para ensayar las series de compuestos descritos, así como células resistentes al compuesto A que contienen una mutación Y2065H en NS5A (descrita en la solicitud PCT/US2006/022197). Se determinó que los compuestos ensayados que tenían más de 10 veces menos actividad inhibidora sobre células que contienen la mutación que sobre células tipo salvaje indicando un mecanismo relacionado de acción entre las dos series de compuestos. Así, los compuestos de la presente invención pueden ser eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A del VHC y se sobreentiende que son eficaces en combinaciones

que se han descrito previamente en la solicitud PCT/US2006/022197 y el documento WO/04014852 del mismo solicitante. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser eficaces contra el genotipo 1b del VHC. Además, se sobreentiende que los compuestos de la presente invención pueden inhibir múltiples genotipos de VHC. La tabla 2 muestra los valores de $CE_{50}$ de compuestos representativos de la presente invención contra el genotipo 1b del VHC. En una modalidad los compuestos de la presente invención son activos contra los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a y 5a. Los intervalos de $CE_{50}$ contra HCV 1b son como sigue: A = >100 nM; B = 1-99 nM; C = 101-999 pM; y D = 1-100 pM.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir VHC por mecanismos iguales o distintos de la inhibición de NS5A. En una modalidad los compuestos de la presente invención inhiben el replicón del VHC y en otra modalidad los compuestos de la presente invención inhiben NS5A.

Tabla 2

| Ejemplo | Intervalo /valor |
|---|---|
| 1 | 9 pM |
| 2 | C |
| 3 | C |
| 4 | D |
| 5 | D |
| 6 | 2 nM |
| 7 | C |
| 8 | D |
| 9 | D |
| 10 | C |
| 10A | B |
| 11 | 146 pM |
| 12 | C |
| 13 | D |
| 14 | D |
| 15 | 52 pM |
| 16 | D |
| 17 | D |
| 18 | D |
| 19 | D |
| 20 | D |
| 21 | D |
| 22 | B |
| 23 | D |
| 24 | C |
| 25 | D |
| 26 | D |
| 27 | D |
| 28 | D |
| 29 | D |
| 30 | 20 nM |
| 31 | B |
| 32 | C |
| 33 | D |
| 34 | B |
| 35 | 662 pM |

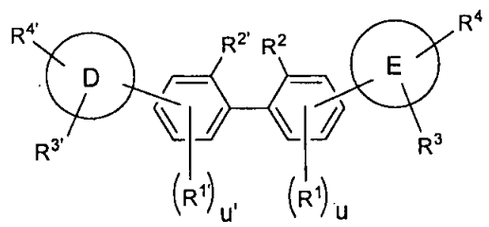
Será evidente para un experto en la técnica que la presente invención no está limitada a los anteriores ejemplos ilustrativos y que puede llevarse a la práctica en otras formas específicas sin apartarse de sus atributos esenciales. Por tanto se desea que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no limitativos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y se pretende que todos los cambios que están dentro del significado y alcance de equivalencia de las reivindicaciones por tanto estén incluidos en la presente.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir VHC por mecanismos iguales o distintos a la inhibición de NS5A. En una modalidad los compuestos de la presente

invención inhiben el replicón del VHC y en otra modalidad los compuestos de la presente invención inhiben NS5A. Los compuestos de la presente invención pueden inhibir varios genotipos de HCV..

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de fórmula (I)




(I),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque

u y u' son independientemente 0, 1, 2 ó 3;

cada uno de D y E es un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

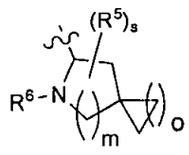
cada $R^1$ y $R^{1'}$ se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alquilo y $(NR^aR^b)$carbonilo;

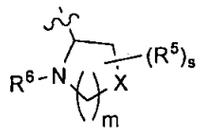
$R^2$ y $R^{2'}$, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de cinco a ocho miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo de cinco a ocho miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

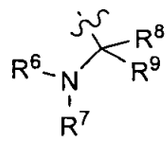
independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alquilo, $(NR^aR^b)$carbonilo, oxo y espirociclo;

cada uno de $R^3$ y $R^{3'}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, heterociclilalqulio, hidroxialquilo, $(NR^aR^b)$carbonilo y trialquilsililalcoxialquilo;

$R^4$ y $R^{4'}$ se seleccionan cada uno independientemente de



;


y


; en donde

cada m es independientemente 0, 1 ó 2;

cada o es independientemente 1, 2 ó 3;

cada s es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada X se selecciona independientemente de O, S, S(O), $SO_2$, $CH_2$, $CHR^5$ y $C(R^5)_2$; con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona de $CH_2$, $CHR^5$ y $C(R^5)_2$;

cada $R^5$ se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi y $-NR^aR^b$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente

sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada $R^6$ se selecciona independientemente de hidrógeno y $R^{10}$-C(O)-, y

$R^{10}$-C(S)-;

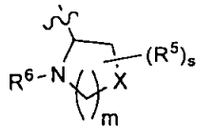
$R^7$ se selecciona de hidrógeno y alquilo;

cada uno de $R^8$ y $R^9$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo y $(NR^aR^b)$alquilo; o,

$R^8$ y $R^9$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de $NR^z$, O, y S; en donde $R^z$ se selecciona de hidrógeno y alquilo; y

cada $R^{10}$ se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, $(NR^cR^d)$alquenilo, $(NR^cR^d)$alquilo y $(NR^cR^d)$carbonilo.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque cada uno de $R^4$ y $R^{4'}$ es



3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque cada m es 1.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque cada X es $CH_2$.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque s es 0.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque cada $R^6$ es $R^{10}$-C(O)-.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque cada $R^{10}$ se selecciona independientemente de arilalquilo, (cicloalquil)alquilo y $(NR^cR^d)$alquilo.

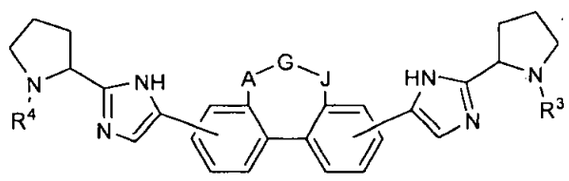
8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque cada uno de u y u' es 0.

9. Un compuesto de conforimdad con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque cada uno de $R^3$ y $R^{3'}$ es hidrógeno.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque $R^2$ y $R^{2'}$, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de cinco miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o nitrógeno, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionado independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alquilo, $(NR^aR^b)$carbonilo y oxo.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque $R^2$ y $R^{2'}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de siete miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)$alquilo, $(NR^aR^b)$carbonilo y oxo.

12. Un compuesto de Fórmula (II)




(II),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque

A no está presente o es $CR^{11}R^{12}$;

G se selecciona de $CR^{11}R^{12}$, O y $NR^{13}$;

J no está presente o es $CR^{11}R^{12}$;

cada uno de $R^3$ y $R^4$ se selecciona independientemente de hidrógeno y $R^{10}$-C(O)-;

cada $R^{10}$ se selecciona independientemente de arilalquilo, (cicloalquil)alquilo y $(NR^cR^d)$alquilo;

cada $R^{11}$ y $R^{12}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y $-NR^aR^b$; o

$R^{11}$ y $R^{12}$ forman juntos un grupo oxo; o

$R^{11}$ y $R^{12}$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirociclo de tres a ocho miembros; y

cada $R^{13}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo y arilsulfonilo.

13. Un compuesto caracterizado porque se selecciona de:

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-oxo-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-hidroxi-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimetilamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimetilamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-

pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(1S,1'S)-2,2'-((6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3,9-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);

((1S)-2-((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-

dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

rac-((1R,2S)-2-metoxi-1-(((2R)-2-(5-(7-(2-((2R)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-D-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-

((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((9,9-dimetil-9H-fluoren-2,7-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)espiro[ciclobutano-1,9'-fluoren]-2'-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)espiro[ciclobutano-1,9'-fluoren]-2'-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3,9-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de metilo;

(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3,9-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil(2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de metilo;

((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-

imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

(1S,1'S)-2,2'-(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3,9-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-

imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(dibenzo[b,d]furan-3,7-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metilo; y

((1S)-2-hidroxi-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-3-hidroxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo.

14. Una composición caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque comprende además uno o dos

compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC.

16. La composición de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

17. La composición de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

18. La composición de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T colaboradores tipo I, ARN interferente, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

19. La composición de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteinasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

20. Un método para tratar una infección por VHC en un

paciente caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque comprende además administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes de, después de, o de forma simultánea al compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

23. El método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

24. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T colaboradores tipo I, ARN interferente, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

25. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteinasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a compuestos, composiciones y métodos para la terapia de infección del virus de hepatitis C (VHC). También se describen composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos para utilizar estos compuestos en la terapia de infección por VHC.

| | | |
|---|---|---|
| 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<br><br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following: |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from BACHAND, Carol to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 17 March 2008 (17.03.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from BELEMA, Makonen to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 February 2008 (21.02.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from DEON, Daniel H. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 07 April 2008 (07.04.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from GOOD, Andrew C. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 25 February 2008 (25.02.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from GOODRICH, Jason to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 February 2008 (22.02.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from JAMES, Clint A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 03 April 2008 (03.04.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from LAVOIE, Rico to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 February 2008 (21.02.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from LOPEZ, Omar D. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 05 March 2008 (05.03.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from MARTEL, Alain to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 03 April 2008 (03.04.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from MEANWELL, Nicholas A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 25 February 2008 (25.02.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from NGUYEN, Van N. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 February 2008 (21.02.2008) |

| | | |
|---|---|---|
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from ROMINE, Jeffrey Lee to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 February 2008 (22.02.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from RUEDIGER, Edward H. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 03 April 2008 (03.04.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from SNYDER, Lawrence B. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 February 2008 (22.02.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from ST. LAURENT, Denis R. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 February 2008 (21.02.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from YANG, Fukang to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 February 2008 (21.02.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from LANGLEY, David R. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 February 2008 (22.02.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from WANG, Gan to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 February 2008 (21.02.2008) |
| VIII-2-1(iv) | | an assignment from HAMANN, Lawrence G. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 29 February 2008 (29.02.2008) |

POD-4002

000482

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

## PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

---

### APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

---

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)

---

COPIA DE COPIA DE ORIGINAL
06 AGO 2010
NOTARIA 38 DE BOGOTÁ D.C.

JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

## CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

---

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

06 AGO 2010

BOGDM5 #82106

JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007

7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A295716

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

Bradley Abelow

10 6 AGO 2010

Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.066.640-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bskemet.com

000485

## POWER OF ATTORNEY

ndersigned.

**BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY**

ciled in

**Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America**

res that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or**
**OLGA GEORGETTE OTERO and/or**
**RICARDO METKE and/or**
**JUAN PABLO CONCHA**

domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. olombia, a full and sufficient power of attorney to obtain rotection of my (our) industrial property and against the r competition, for which purpose I (we) authorize the said ieys to represent me (us) before any authorities or persons, or without jurisdiction, specially those administrative, nistrative contentious and judicial, as well as before ration Court, in all matters concerning the following: a) inment of patents, utility models, industrial designs, rated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the ration of trademarks, denominations of origin, commercial s, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, nments, change of name or domicile, voluntary illation; and the registration of licenses of use of the above ; b)Processes of protection to the consumer, unfair etition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary ctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, rotection of trade secrets, and in general the civil, penal, an nistrative processes relating to those rights. And that in all bove matters they may substitute this Power of Attorney, romise, conciliate, admit the facts of the case, desist, l, receive, resign, and ratify acts done by representatives ut a power of attorney.

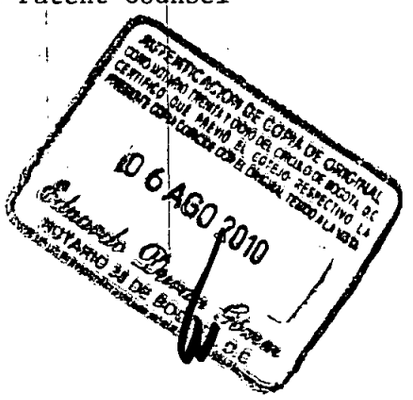
eby ratify all actions previously taken on behalf of this any by the aforementioned attorneys with respect to the ioned matters.

and subscribed in

e 30 day of May of 2007

**Signature of the person issuing the Power**

Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel




## PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

**BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY**

domiciliada en

**Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o**
**OLGA GEORGETTE OTERO y/o**
**RICARDO METKE y/o**
**JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

**Firma de la persona que firma el Poder**

000486

## NOTARIAL CERTIFICATION

s 30 day of May

, the undersigned Notary

**CERTIFIES**

**Name of the person issuing the power**
Anastasia P. Winslow
al age and domiciled in
Princeton, NJ USA
**Address, city, state, country**

hand on the foregoing document.

he grantor is to me personally known and that he/she has capacity to execute the instrument.

he grantor has executed the foregoing document as
nior Patent Counsel
**Position of the person issuing the Power**

judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

he judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

g its home office in

**Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America**

ly organized, has present legal existence and that the ses for which the power of attorney is granted are within ope of its corporate purposes.

the grantor has in fact the referred to authority and that r representation is legal.

I have based certifications 3, 4 and 5 above on the ving authentic documents for such purpose exhibited to me which I mention specifically, giving their dates and their or source:

**: Indicate here the documents such as the articles of oration, by laws or resolution from the Board of ors and their dates, on which the notary relied to he certification)**

rtification executed by Sr. Vice President
l General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company
April 7, 2007
ended and Restated Certificate of Incorporation
Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

**Notary Public**

SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

06 AGO 2010

## CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo

de 2007 , el suscrito Notario

**DA FE**

1 Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Abogados de Patentes Senior

de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

4 Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

con sede en

**Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América**

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

**El Notario Público**

Folio 487

020
ogotá D.C.,

octor(a)
ORREA ORDOÑEZ ALVARO
poderado(a) y/o Representante de
RISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

| | | |
|---|---|---|
| EFERENCIA | Radicación No. | 10 97369 |
| | Solicitud internacional | |
| | Fecha inicio fase nacional | |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 378 |
| | Actuación | 416 |
| | Oficio No. | 11421 |
| | Folios | 1 |

eniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el xpediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en a Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en ateria de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia e Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de omunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

úmplase
ado en Bogotá DC, 10 NOV. 2010

LIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
irectora de Nuevas Creaciones (c)

dpa11