

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 10-122821- -00000-0000

Fecha: 2010-10-04 17:12:11

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11: PATENTE IYI

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 123

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

OK
R.G.F.

10-122821

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: HIDROXIMETIL PIRROLIDINAS COMO AGONISTAS DEL
RECEPTOR ADRENERGICO BETA 3

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 4 de Octubre de 2010

P2010/000137

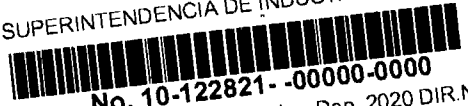
04-11-2010

No En

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-122821-00000-0000

Fecha: 2010-10-04 17:12:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123



PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000137

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907 E.U.A

Nacionalidad o Domicilio: Estados unidos

Lugar de Constitución: Estadounidense

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/039249

Fecha Abril 2, 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/124166

Fecha Octubre 8, 2009

6

Título (54) HIDROXIMETIL PIRROLIDINAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA 3

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 417/12, C07D
417/04, C07D 487/04, A61P 13/00, A61K 31/4178, A61K 31/506

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Abril 4, 2008

Enero 27, 2009

(31) Número de Solicitud

61/123,063

61/206,043

9

Comprobante de pago No. 10-

Fecha Octubre 4 de 2010



ANEXOS



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



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



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-033464



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



Declaraciones.



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



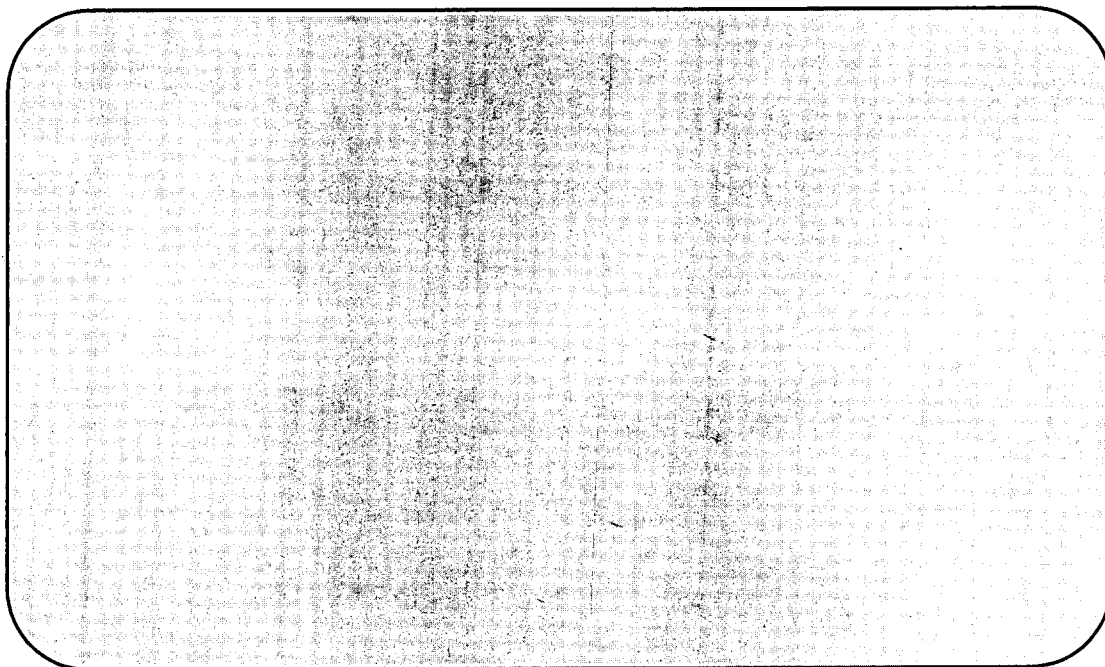
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT118306.



Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2009/039249

3

1. **Richard BERGER,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

2. **Lehua CHANG,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

3. **Scott D. EDMONDSON,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Española

4. **Stephen D. GOBLE,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

5. **Sookhee Nicole HA,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

6. **Nam Fung KAR,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

7. **Ihor E. KOPKA,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

(FL. 144)

8. **Bing LI,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

9. **Gregori, J, MORRIELLO,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

10. **Chris R. MOYES,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Británica

11. **Dong-Ming SHEN,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

12. **Liping WANG,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

13. **Cheng ZHU,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-122821- -00000-0000

Fecha: 2010-10-04 17:12:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,020
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353911714	04/10/2010	1,108,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 October 2009 (08.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/124166 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
ZHU, Cheng [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2009/039249

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(22) International Filing Date:

2 April 2009 (02.04.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/123,063 4 April 2008 (04.04.2008) US
61/206,043 27 January 2009 (27.01.2009) 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, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERGER, Richard [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). CHANG, Lehua [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). EDMONDSON, Scott, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). GOBLE, Stephen, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). HA, Sookhee, Nicole [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). KAR, Nam, Fung [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). KOPKA, Ihor, E. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LI, Bing [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MORRIELLO, Gregori, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MOYES, Chris, R. [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). SHEN, Dong-Ming [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). WANG, Liping [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

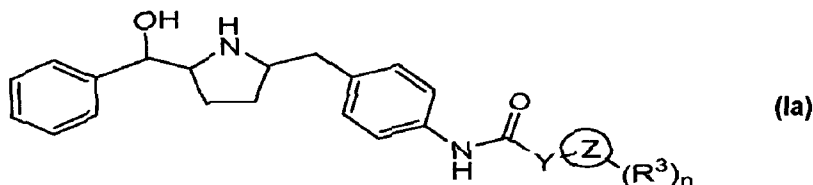
Declarations under Rule 4.17:

- 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))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: HYDROXYMETHYL PYRROLIDINES AS BETA 3 ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS



(57) Abstract: The present invention provides compounds of Formula (Ia), pharmaceutical compositions thereof, and methods of using the same in the treatment or prevention of diseases mediated by the activation of β_3 -adrenoceptor.

WO 2009/124166 A1

TITLE OF THE INVENTION
HYDROXYMETHYL PYRROLIDINES AS BETA 3 ADRENERGIC RECEPTOR
AGONISTS

5 BACKGROUND OF THE INVENTION

The function of the lower urinary tract is to store and periodically release urine. This requires the orchestration of storage and micturition reflexes which involve a variety of afferent and efferent neural pathways, leading to modulation of central and peripheral neuroeffector mechanisms, and resultant coordinated regulation of sympathetic and
10 parasympathetic components of the autonomic nervous system as well as somatic motor pathways. These proximally regulate the contractile state of bladder (detrusor) and urethral smooth muscle, and urethral sphincter striated muscle.

β Adrenergic receptors (β AR) are present in detrusor smooth muscle of various species, including human, rat, guinea pig, rabbit, ferret, dog, cat, pig and non-human primate.
15 However, pharmacological studies indicate there are marked species differences in the receptor subtypes mediating relaxation of the isolated detrusor; β 1AR predominate in cats and guinea pig, β 2AR predominate in rabbit, and β 3AR contribute or predominate in dog, rat, ferret, pig, cynomolgus and human detrusor. Expression of β AR subtypes in the human and rat detrusor has been examined by a variety of techniques, and the presence of β 3AR was confirmed using *in situ*
20 hybridization and/or reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Real time quantitative PCR analyses of β 1AR, β 2AR and β 3AR mRNAs in bladder tissue from patients undergoing radical cystectomy revealed a preponderance of β 3AR mRNA (97%, cf 1.5% for β 1AR mRNA and 1.4% for β 2AR mRNA). Moreover, β 3AR mRNA expression was equivalent in control and obstructed human bladders. These data suggest that bladder outlet obstruction
25 does not result in downregulation of β 3AR, or in alteration of β 3AR-mediated detrusor relaxation. β 3AR responsiveness also has been compared in bladder strips obtained during cystectomy or enterocystoplasty from patients judged to have normal bladder function, and from patients with detrusor hyporeflexia or hyperreflexia. No differences in the extent or potency of β 3AR agonist mediated relaxation were observed, consistent with the concept that the β 3AR
30 activation is an effective way of relaxing the detrusor in normal and pathogenic states.

Functional evidence in support of an important role for the β 3AR in urine storage emanates from studies *in vivo*. Following intravenous administration to rats, the rodent selective β 3AR agonist CL316243 reduces bladder pressure and in cystomeric studies increases bladder capacity leading to prolongation of micturition interval without increasing residual urine volume.

35 Overactive bladder is characterized by the symptoms of urinary urgency, with or without urgency urinary incontinence, usually associated with frequency and nocturia. The prevalence of OAB in the United States and Europe has been estimated at 16 to 17% in both women and men over the age of 18 years. Overactive bladder is most often classified as

idiopathic, but can also be secondary to neurological condition, bladder outlet obstruction, and other causes. From a pathophysiologic perspective, the overactive bladder symptom complex, especially when associated with urge incontinence, is suggestive of detrusor overactivity.

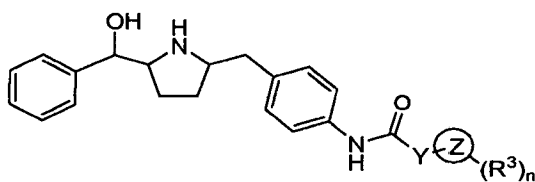
Urgency with or without incontinence has been shown to negatively impact both social and medical well-being, and represents a significant burden in terms of annual direct and indirect healthcare expenditures. Importantly, current medical therapy for urgency (with or without incontinence) is suboptimal, as many patients either do not demonstrate an adequate response to current treatments, and/or are unable to tolerate current treatments (for example, dry mouth associated with anticholinergic therapy). Therefore, there is need for new, well-tolerated therapies that effectively treat urinary frequency, urgency and incontinence, either as monotherapy or in combination with available therapies. Agents that relax bladder smooth muscle, such as $\beta 3$ AR agonists, are expected to be effective for treating such urinary disorders.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to novel $\beta 3$ AR agonists, pharmaceutical compositions containing them, as well as methods for the treatment or prophylaxis of disorders mediated through the $\beta 3$ AR using such novel compounds.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention describes compounds of structural Formula Ia:



Ia

wherein

n is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;

Y is selected from the group consisting of:

(1) C₁-C₅ alkanediyl, C₂-C₅ alkenediyl, and C₂-C₅ alkynediyl, wherein each of alkanediyl, alkenediyl and alkynediyl is optionally substituted with one to three groups independently selected from halogen, -OR^a, and -S(O)_p-C₁-C₃ alkyl, wherein p is 0, 1, or 2;

(2) -(CR^aR^a)_j-Q-(CR^aR^a)_k, wherein j and k are integers independently selected from 0, 1 and 2,

(3) a bond, and

(4) phenylene optionally substituted with one to three groups independently selected from R¹;

Z is selected from the group consisting of:

- (1) phenyl,
 (2) a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen,
 (3) a benzene ring fused to a C₅-C₁₀ carbocyclic ring,
 5 (4) a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen fused to a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen, and
 (5) a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen fused to a C₅-C₁₀ carbocyclic ring;
- 10 R¹ is selected from the group consisting of:
 (1) C₁-C₅ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms,
 (2) C₃-C₆ cycloalkyl,
 (3) halogen,
 (4) nitro,
 15 (5) cyano,
 (6) -C(O)R^a,
 (7) -C(O)₂R^a,
 (8) -C(O)NR^aR^b, and
 (9) -QR^b;
- 20 R³ is selected from the group consisting of:
 (1) C₁-C₆ alkyl optionally substituted with 1 to 5 groups independently selected from halogen, -OR^a, -CO₂R^a, and -CONR^aR^b,
 (2) -(CH₂)_t-phenyl or -(CH₂)_t-O-phenyl, wherein t is 0, 1, 2, 3, 4, or 5, and wherein said phenyl in each is optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected
 25 from halogen, C₁-C₅ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms, and -OR^a,
 (3) oxo,
 (4) thioxo,
 (5) halogen,
 (6) -CN,
 30 (7) C₃-C₆ cycloalkyl,
 (8) -(CH₂)_t-heterocyclic ring or -(CH₂)_t-O-heterocyclic ring, wherein t is 0, 1, 2, 3, 4, or 5, and wherein the heterocyclic ring in each is a 5- or 6-membered ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen, and wherein said heterocyclic ring is optionally ortho-fused to a benzene ring, and optionally substituted with 1 to 3 groups
 35 independently selected from halogen, C₁-C₅ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms, and -OR^a,
 (9) -OR^a,
 (10) -C(O)OR^a,

- (11) -C(O)R^a,
- (12) -C(O)NR^aR^b,
- (12) -NR^aR^b,
- (13) -NR^aC(O)R^b,
- 5 (14) -NR^aC(O)OR^b, and
- (15) -NR^aC(O)NR^aR^b;

R^a is selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₆ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms;

R^b is selected from the group consisting of:

- 10 (1) hydrogen,
- (2) C₁-C₆ alkyl optionally substituted with 1 to 5 groups selected from the group consisting of:

- 15 (a) hydroxy,
- (b) halogen,
- (c) -CO₂R^a,
- (d) -S(O)_p-C₁-C₃ alkyl, wherein p is 0, 1, or 2;
- (e) C₃-C₈ cycloalkyl,
- (f) C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with 1 to 5 halogens, and
- (g) phenyl optionally substituted with 1 to 5 groups independently
- 20 selected from the group consisting of halogen, nitro, -NR^aR^a, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C₁-C₅ alkyl and -OR^a,

- (3) C₃-C₈ cycloalkyl, and
- (4) phenyl optionally substituted with 1 to 5 groups selected from the group consisting of:

- 25 (a) halogen,
- (b) nitro,
- (c) -NR^aR^a,
- (d) -OH,
- (e) C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with 1 to 5 halogens,
- 30 (f) -S(O)_p-C₁-C₆ alkyl, wherein p is 0, 1, or 2; and
- (g) C₁-C₆ alkyl optionally substituted with up to 5 groups selected from hydroxy, halogen, trifluoromethyl, cyano, -CO₂R^a, C₃-C₈ cycloalkyl, and -QR^c;

R^c is selected from the group consisting of:

- 35 (1) Z optionally substituted with up to 5 groups selected from halogen, trifluoromethyl, cyano, C₁-C₅ alkyl and C₁-C₅ alkoxy, and
- (2) C₁-C₆ alkyl; and

Q is selected from the group consisting of:

- (1) $-N(R^a)-$,
- (2) $-O-$, and
- (3) $-S(O)_p-$, wherein p is 0, 1, or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 In one embodiment of Formula Ia are compounds wherein n is 0, 1, 2 or 3. In one subset of this embodiment, n is 0. In another subset, n is 1. In yet another embodiment, n is 2.

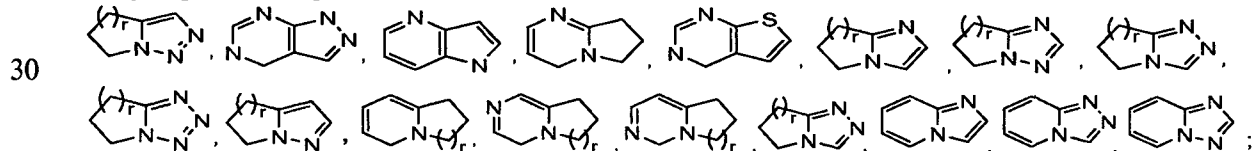
In one embodiment of Formula Ia are compounds wherein Y is methylene, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ or a bond. In one subset thereof Y is methylene or $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. In another subset thereof Y is a bond.

10 In another embodiment of Formula Ia are compounds wherein Z is selected from the group consisting of:

- (1) a 5-membered heterocyclic ring having one nitrogen atom and 0 to 3 additional heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur,
- (2) a 6-membered heterocyclic ring having 1, 2 or 3 nitrogen atoms, or 1
15 nitrogen atom and one oxygen or sulfur atom,
- (3) a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen fused to a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen, and
- (4) a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms
20 selected from oxygen, sulfur and nitrogen fused to a $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ carbocyclic ring.

In another embodiment of Formula Ia are compounds wherein Z is selected from the group consisting of thiazolyl, oxazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, triazolyl (including 1,2,4-triazolyl and 1,2,3-triazolyl), tetrazolyl, pyrimidinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, pyrazinyl, dihydropyrazinyl, pyridazinyl, dihydropyridazinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl,
25 and oxadiazolyl (including 1,2,4-oxadiazolyl and 1,2,5-oxadiazolyl). In one subset of this embodiment, Z is selected from the group consisting of thiazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, 1,2,4-triazolyl, pyrimidinyl, dihydropyrimidinyl, pyridazinyl, dihydropyridazinyl, and pyrazolyl.

In another embodiment of Formula Ia are compounds wherein Z is selected from the group consisting of



wherein r is 1 or 2. Such and any other suitable fused rings may be attached to the rest of the molecule via a carbon atom or a nitrogen atom on either ring.

35 In another embodiment of Formula Ia are compounds wherein R^3 is selected from the group consisting of:

- (1) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl optionally substituted with halogen or $-\text{OR}^a$,

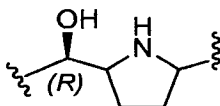
9

- (2) oxo,
 (3) halogen,
 (4) -OR^a,
 (5) -C(O)NR^aR^a, and
 (6) -NR^aR^a;

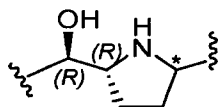
wherein R^a is as defined above.

In one subset of this embodiment, R³ is methyl or ethyl. In another subset, R³ is oxo. In another subset, R³ is -NH₂.

In another embodiment of Formula Ia are compounds having the specified stereoconfiguration at the indicated chiral center:



In another embodiment of Formula Ia are compounds having the specified stereoconfiguration at the indicated chiral centers, with the chiral center marked with an asterisk being *R* or *S*:



In one subset, the configuration at the chiral center marked with an asterisk is *S*.

As used herein "alkyl" is intended to include both branched- and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms, e.g., methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl (Pr), n-butyl (Bu), n-pentyl, n-hexyl, and the isomers thereof such as isopropyl (i-Pr), isobutyl (i-Bu), secbutyl (s-Bu), *tert*-butyl (t-Bu), isopentyl, isohexyl and the like. "Cycloalkyl" means a monocyclic saturated carbocyclic ring, having the specified number of carbon atoms, e.g., 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term "alkanediyl" refers to a straight or branched divalent hydrocarbon radical having the specified number of carbon atoms. "Alkenediyl" and "alkynediyl" refer to straight or branched, unsaturated divalent hydrocarbon radicals. An "alkenediyl" is characterized by a carbon-carbon double bond and an "alkynediyl" is characterized by a carbon-carbon triple bond. Examples of "alkanediyl" include, but are not limited to, methylene (-CH₂-), ethylene (-CH₂CH₂-), 1,1-ethanediyl (-CH(CH₃)-), 1,2-propanediyl (-CH(CH₃)CH₂-), 2-methyl-1,1-propanediyl (-CH[C(CH₃)₂]-); examples of "alkenediyl" include, but are not limited to, 1,1-ethenediyl (-C(=CH₂)-), 1,2-ethenediyl (-CH=CH-), and 2-propen-1,1-diyl (-CH(CH=CH₂)-); examples of "alkynediyl" include, but are not limited to, 1,2-ethynediyl (-C≡C-) and 3-butyne-1,1-diyl (-CH(CH₂C≡CH)-). Example of a halogen substituted alkanediyl is -C(CH₃)(F)-.

The term "optionally substituted" means "unsubstituted or substituted," and therefore, the generic structural formulas described herein encompass compounds containing the

specified optional substituent as well as compounds that do not contain the optional substituent. Each variable is independently defined each time it occurs within the generic structural formula definitions.

5 The terms "halo" or "halogen" are meant to include fluoro, chloro, bromo and iodo, unless otherwise noted. Fluoro and chloro are preferred.

The terms "carbocycle" or "carbocyclic" refer to saturated, partially unsaturated and aromatic rings having only ring carbon atoms. Examples include, but are not limited to cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, and phenyl. The term "aryl" refers to an aromatic carbocycle. Within the definition for Z, the
10 term "a benzene ring fused to a C₅-C₁₀ carbocyclic ring" includes, but is not limited to, naphthyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, indenyl, benzocycloheptene, tetrahydrobenzocycloheptene, and the like; preferably benzene is fused to a C₅-C₆ carbocyclic ring. Such fused ring may be attached to the rest of the molecule via a carbon atom on either ring.

15 The terms "heterocycle" or "heterocyclic" refer to saturated, partially unsaturated and aromatic rings having at least one ring heteroatom and at least one ring carbon atom; the heterocycle may be attached to the rest of the molecule via a ring carbon atom or a ring nitrogen atom. The terms "heteroaryl" or "heteroaromatic" refer to an aromatic heterocycle. Within the definition for Z, the term "a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms
20 selected from oxygen, sulfur and nitrogen" includes, but is not limited to, pyrrolyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, pyridinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, pyrimidinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, pyrazinyl, dihydropyrazinyl, tetrahydropyrazinyl, pyridazinyl, dihydropyridazinyl, tetrahydropyridazinyl,
25 piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyranyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, and the like.

For the term (R³)_n, as well as any other similar notations, when n is 0, then R³ is hydrogen; when n is greater than 1, then each occurrence of R³ is independently selected from all suitable or indicated R³ groups.

30 Optical Isomers - Diastereomers - Geometric Isomers - Tautomers

Compounds described herein may contain an asymmetric center and may thus exist as enantiomers. Where the compounds according to the invention possess two or more asymmetric centers, they may additionally exist as diastereomers. When bonds to the chiral carbon are depicted as straight lines in the formulas of the invention, it is understood that both
35 the (R) and (S) configurations of the chiral carbon, and hence both enantiomers and mixtures thereof, are embraced within the formulas. The present invention includes all such possible stereoisomers as substantially pure resolved enantiomers, racemic mixtures thereof, as well as mixtures of diastereomers. The above Formula Ia is shown without a definitive stereochemistry

②

at certain positions. The present invention includes all stereoisomers of Formula Ia and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Diastereoisomeric pairs of enantiomers may be separated by, for example, fractional crystallization from a suitable solvent, and the pair of enantiomers thus obtained may be separated into individual stereoisomers by conventional means, for example by the use of an optically active acid or base as a resolving agent or on a chiral HPLC column. Further, any enantiomer or diastereomer of a compound of the general Formula Ia may be obtained by stereospecific synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration.

When compounds described herein contain olefinic double bonds, unless specified otherwise, such double bonds are meant to include both E and Z geometric isomers.

Some of the compounds described herein may exist with different points of attachment of hydrogen, referred to as tautomers. For example, compounds including carbonyl $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ groups (keto forms) may undergo tautomerism to form hydroxyl $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ groups (enol forms). Both keto and enol forms, individually as well as mixtures thereof, are included within the scope of the present invention.

Salts

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids. When the compound of the present invention is acidic, its corresponding salt can be conveniently prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases, including inorganic bases and organic bases. Salts derived from such inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper (ic and ous), ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganese (ic and ous), potassium, sodium, zinc and the like salts. Preferred are the ammonium, calcium, magnesium, potassium and sodium salts. Salts prepared from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines derived from both naturally occurring and synthetic sources. Pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases from which salts can be formed include, for example, arginine, betaine, caffeine, choline, $\text{N,N}'$ -dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, dicyclohexylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine and the like.

When the compound of the present invention is basic, its corresponding salt can be conveniently prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic inorganic and organic acids. Such acids include, for example, acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic,

maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid and the like. Preferred are citric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, and tartaric acids.

5 Solvates

The present invention includes within its scope solvates of compounds of Formula Ia. As used herein, the term "solvate" refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (i.e., a compound of Formula Ia) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a solvent that does not interfere with the biological activity of the solute. Examples of solvents
10 include, but are not limited to water, ethanol, and acetic acid. When the solvent is water, the solvate is known as hydrate; hydrates include, but are not limited to, hemi-, mono, sesqui-, di- and trihydrates.

Prodrugs

15 The present invention includes within its scope the use prodrugs of the compounds of this invention. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds of this invention which are readily convertible in vivo into the required compound. Thus, in the methods of treatment of the present invention, the term "administering" shall encompass the treatment of the various conditions described with a compound of Formula Ia or
20 with a compound which may not be a compound of Formula Ia, but which converts to a compound of Formula Ia in vivo after administration to the patient. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

25 Utilities

Compounds of the present invention are potent agonists of the β_3 -adrenoceptor, and as such are useful in treating or preventing diseases, disorders or conditions mediated by the activation of β_3 -adrenoceptor. Thus one aspect of the present invention provides a method for the treatment, control or prevention of such diseases, disorders, or conditions in a mammal which
30 comprises administering to such mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula Ia. The term "mammal" includes human and non-human animals such as dogs and cats and the like. The diseases, disorders or conditions for which compounds of the present invention are useful in treating or preventing include, but are not limited to, (1) overactive bladder, (2) urinary incontinence, (3) urge urinary incontinence, (4) urinary urgency, (5) diabetes mellitus,
35 (6) hyperglycemia, (7) obesity, (8) hyperlipidemia, (9) hypertriglyceridemia, (10) hypercholesterolemia, (11) atherosclerosis of coronary, cerebrovascular and peripheral arteries, (12) gastrointestinal disorders including peptid ulcer, esophagitis, gastritis and duodenitis, (including that induced by *H. pylori*), intestinal ulcerations (including inflammatory bowel

disease, ulcerative colitis, Crohn's disease and proctitis) and gastrointestinal ulcerations, (13) neurogenic inflammation of airways, including cough, asthma, (14) depression, (15) prostate diseases such as benign prostate hyperplasia, (16) irritable bowel syndrome and other disorders needing decreased gut motility, (17) diabetic retinopathy, (18) preterm labor, and (19)-elevated intraocular pressure and glaucoma.

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

The effective dosage of active ingredient employed may vary depending on the particular compound employed, the mode of administration, the condition being treated and the severity of the condition being treated. Such dosage may be ascertained readily by a person skilled in the art.

When treating overactive bladder (OAB) in conjunction with other anti-OAB agents, or alone, generally satisfactory results are obtained when the compounds of the present invention are administered at a daily dosage of from 0.01 milligram to about 100 milligrams per kilogram of animal body weight, preferably given in a single dose or in divided doses two to six times a day, or in sustained release form. In the case of a 70 kg adult human, the total daily dose will generally be from about 0.7 milligrams to about 3500 milligrams, or more specifically, from about 0.7 milligrams to about 2000 milligrams. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

When treating obesity, in conjunction with diabetes and/or hyperglycemia, or alone, generally satisfactory results are obtained when the compounds of the present invention are administered at a daily dosage of from 0.01 milligram to about 100 milligrams per kilogram of animal body weight, preferably given in a single dose or in divided doses two to six times a day, or in sustained release form. In the case of a 70 kg adult human, the total daily dose will generally be from about 0.7 milligrams to about 3500 milligrams. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

When treating diabetes mellitus and/or hyperglycemia, as well as other diseases or disorders for which compounds of Formula Ia are useful, generally satisfactory results are obtained when the compounds of the present invention are administered at a daily dosage of from about 0.001 milligram to about 100 milligram per kilogram of animal body weight, preferably given in a single dose or in divided doses two to six times a day, or in sustained release form. In the case of a 70 kg adult human, the total daily dose will generally be from about 0.07 milligrams to about 350 milligrams. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

In one embodiment, a compound of the present invention is used in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or disorder mediated by the activation of β 3-adrenoceptor.

Another aspect of the present invention provides pharmaceutical compositions which comprises a compound of Formula Ia and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical compositions of the present invention comprise a compound of Formula Ia as an active ingredient or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and may also contain a pharmaceutically acceptable carrier and optionally other therapeutic ingredients. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic bases or acids and organic bases or acids.

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

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

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

2

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

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

Compounds of Formula Ia may also be administered parenterally. Solutions or suspensions of these active compounds can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxy-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

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

Compounds of Formula Ia may be used in combination with other drugs that are used in the treatment/prevention/suppression or amelioration of the diseases or conditions for which compounds of Formula Ia are useful. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of Formula Ia. When a compound of Formula Ia is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical unit dosage form containing such other drugs in addition to the compound of Formula Ia is preferred. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of Formula Ia. Examples of other active ingredients that may be combined with a compound of Formula Ia, either administered separately or in the same pharmaceutical compositions, include, but are not limited to:

(a) overactive bladder medicines including (i) muscarinic receptor antagonists (e.g. tolterodine, oxybutynin including S-oxybutynin, hyoscyamine, propantheline, propiverine, trospium including trospium chloride, solifenacin, darifenacin, imidafenacin, fesoterodine, temiverine, SVT-40776, 202405 by GlaxoSmithKline, TD6301, RBX9841, DDP200, PLD179,

and other anticholinergics. See, for example, US 5,382,600; US 3,176,019; US 3,480,626; US 4,564,621; US 5,096,890; US 6,017,927; US 6,174,896; US 5,036,098; US 5,932,607; US 6,713,464; US 6,858,650; and DD 106643. See also, US 6,103,747; US 6,630,162; US 6,770,295; US 6,911,217; US 5,164,190; US 5,601,839; US 5,834,010; US 6,743,441; 5 WO2002000652; WO200400414853. As will be appreciated by those of skill in the art, these drugs may be administered orally or topically in standard or extended release forms, such as extended release tolterodine, extended release oxybutynin and transdermal oxybutynin), (ii) NK-1 or NK-2 antagonists (e.g. aprepitant, cizolirtine, compounds disclosed in WO2005/073191, WO2005/032464, and other reported NK-1 antagonists), (iii) alpha adrenergic 10 receptor antagonists (e.g. alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin, and others), (iv) potassium channel openers (e.g. cromakalim, pinacidil, and others), (v) vanilloids and other afferent-nerve modulators – agonists and antagonists (e.g. capsaicin, resiniferatoxin, and others), (vi) dopamine D1 receptor agonists (e.g. pergolide), (vii) serotonergic and/or norepinephrine reuptake inhibitors (e.g. duloxetine), (viii) neuromuscular junction inhibition of acetylcholine 15 release (e.g. botulinum toxin), (ix) calcium channel blockers (e.g. diltiazem, nifedipine, verapamil, and others), (x) inhibitors of prostaglandin synthesis (e.g. flurbiprofen), (xi) gamma aminobutyric acid receptor antagonists (e.g. baclofen), (xii) vaginal estrogen preparations (xiii) selective norepinephrine reuptake inhibitors, (xiv) 5-HT_{2C} agonists, (xv) voltage gated sodium channel blocker, (xvi) P_{2X} purinergic receptor antagonists (e.g. P_{2X1} or P_{2X3} antagonists), 20 (xvii) PAR₂ inhibitors, (xviii) phosphodiesterase inhibitors (e.g. PDE1, PDE4, and PDE5 inhibitors); and (xix) ATP sensitive potassium channel openers,.

(b) insulin sensitizers including (i) PPAR γ agonists such as the glitazones (e.g. troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, BRL49653 and the like), and compounds disclosed in WO97/27857, 97/28115, 97/28137 and 97/27847; (ii) biguanides such as metformin 25 and phenformin;

(c) insulin or insulin mimetics;

(d) sulfonylureas such as tolbutamide and glipizide;

(e) α -glucosidase inhibitors (such as acarbose),

(f) cholesterol lowering agents such as (i) HMG-CoA reductase inhibitors 30 (lovastatin, simvastatin and pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, and other statins), (ii) sequestrants (cholestyramine, colestipol and a dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran), (iii) nicotinic alcohol nicotinic acid or a salt thereof, (iv) proliferator-activator receptor α agonists such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrate and benzafibrate), (v) inhibitors of cholesterol absorption for example beta-sitosterol and ezetimibe, 35 and (acyl CoA:cholesterol acyltransferase) inhibitors for example melinamide, (vi) probucol, (vii) vitamin E, and (viii) thyromimetics;

(g) PPAR δ agonists such as those disclosed in WO97/28149;



(h) antiobesity compounds such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, and other β_3 adrenergic receptor agonists;

(i) feeding behavior modifying agents such as neuropeptide Y antagonists (e.g. neuropeptide Y5) such as those disclosed in WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 and WO 97/20823;

(j) PPAR α agonists such as described in WO 97/36579 by Glaxo;

(k) PPAR γ antagonists as described in WO97/10813; and

(l) serotonin reuptake inhibitors such as fluoxetine and sertraline.

In one embodiment, a compound of the present invention and a second active agent as described above are used in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or disorder mediated by the activation of β_3 -adrenoceptor.

The compounds of Formula Ia of the present invention can be prepared according to the procedures of the following Schemes and Examples using appropriate materials, and are further exemplified by the following specific examples. Moreover, by utilizing the procedures described herein, one of ordinary skill in the art can readily prepare additional compounds of the present invention claimed herein. The compounds illustrated in the examples are not, however, to be construed as forming the only genus that is considered as the invention. The Examples further illustrate details for the preparation of the compounds of the present invention. Those skilled in the art will readily understand that known variations of the conditions and processes of the following preparative procedures can be used to prepare these compounds. The instant compounds are generally isolated in the form of their pharmaceutically acceptable salts, such as those described previously hereinabove. The free amine bases corresponding to the isolated salts can be generated by neutralization with a suitable base, such as aqueous sodium hydrogen carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, and potassium hydroxide, and extraction of the liberated amine free base into an organic solvent followed by evaporation. The amine free base isolated in this manner can be further converted into another pharmaceutically acceptable salt by dissolution in an organic solvent followed by addition of the appropriate acid and subsequent evaporation, precipitation, or crystallization. All temperatures are degrees Celsius unless otherwise noted. Mass spectra (MS) were measured by electron-spray ion-mass spectroscopy.

A variety of chromatographic techniques may be employed in the preparation of the compounds. These techniques include, but are not limited to: High Performance Liquid Chromatography (HPLC) including normal phase, reversed phase, and chiral phase HPLC; Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC), Super Critical Fluid Chromatography; preparative Thin Layer Chromatography (prep TLC); flash chromatography with silica gel or reversed-phase silica gel; ion-exchange chromatography; and radial chromatography. All temperatures are degrees Celsius unless otherwise noted.

The phrase "standard peptide coupling reaction conditions" means coupling a carboxylic acid with an amine using an acid activating agent such as EDC, DCC, and BOP in an

inert solvent such as dichloromethane in the presence of a catalyst such as HOBT and HOAT. The use of protecting groups for the amine and carboxylic acid functionalities to facilitate the desired reaction and minimize undesired reactions is well documented. Conditions required to remove protecting groups are found in standard textbooks such as Greene, T, and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991. MOZ and BOC are commonly used protecting groups in organic synthesis, and their removal conditions are known to those skilled in the art. For example, MOZ may be removed by catalytic hydrogenation in the presence of a noble metal or its oxide such as palladium on activated carbon in a protic solvent such as methanol or ethanol. In cases where catalytic hydrogenation is contraindicated due to the presence of other potentially reactive functionalities, removal of MOZ groups can also be achieved by treatment with a solution of trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or hydrogen chloride gas, in a solvent such as dichloromethane, methanol, or ethyl acetate. Removal of BOC protecting groups is carried out with a strong acid, such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid, or hydrogen chloride gas, in a solvent such as dichloromethane, methanol, or ethyl acetate.

Throughout the application, the following terms have the indicated meanings unless otherwise noted:

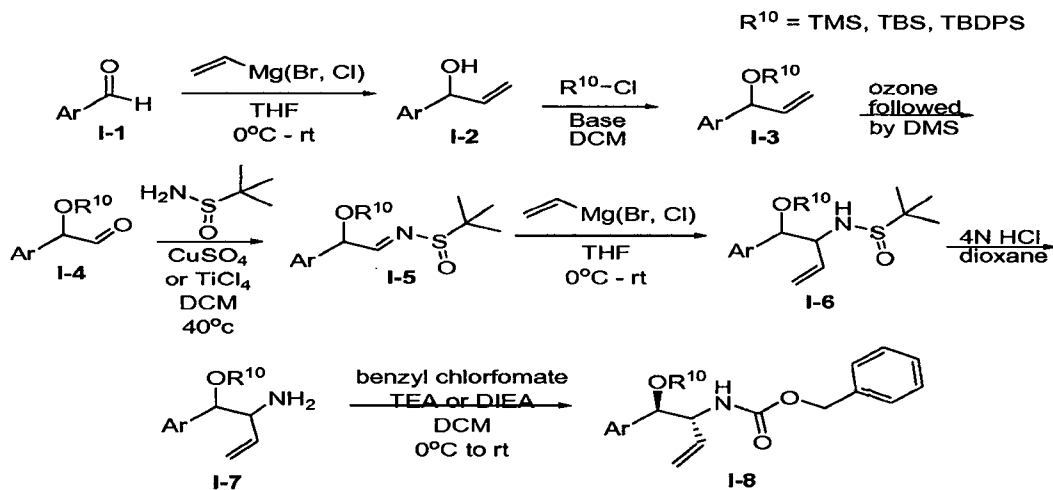
	<u>Term</u>	<u>Meaning</u>
	Ac	Acyl (CH ₃ C(O)-)
20	Aq.	Aqueous
	Bn	Benzyl
	BOC (Boc)	t-Butyloxycarbonyl
	BOP	Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
25	°C	Degree Celsius
	Calc. or calc'd	Calculated
	Celite	Celite™ diatomaceous earth
	DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
	DCM	Dichloromethane
30	DIEA	N,N-diisopropyl-ethylamine
	DMAP	4-Dimethylaminopyridine
	DMF	N,N-dimethylformamide
	EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide
	Eq. or equiv.	Equivalent(s)
35	ES-MS and ESI-MS	Electron spray ion-mass spectroscopy
	Et	Ethyl
	EtOAc	Ethyl acetate
	g	Gram(s)

	h or hr	Hour(s)
	HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N, N, N', N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
	HOAc	Acetic acid
5	HOAT	1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
	HPLC	High performance liquid chromatography
	LC/MS or LC-MASS	Liquid chromatography mass spectrum
	L	Liter(s)
10	M	Molar(s)
	Me	Methyl
	MeOH	Methanol
	MF	Molecular formula
	min	Minute(s)
15	mg	Milligram(s)
	mL	Milliliter(s)
	mmol	Millimole(s)
	MOZ (Moz)	<i>p</i> -Methoxybenzyloxycarbonyl
	MP	Melting point
20	MS	Mass spectrum
	nM	Nanomolar
	OTf	Trifluoromethanesulfonyl
	Ph	Phenyl
	Prep.	Preparative
25	Ref.	Reference
	r.t. or rt	Room temperature
	Sat.	Saturated
	SCF CO ₂ S	Super critical fluid carbon dioxide
	TBAF	Tetrabutylammonium fluoride
30	TBAI	Tetrabutylammonium iodide
	TBDPS	<i>Tert</i> -butyl diphenylsilyl
	TBS, TBDMS	<i>Tert</i> -butyl dimethylsilyl
	TEA or Et ₃ N	Triethylamine
	Tf	Triflate or trifluoromethanesulfonate
35	TFA	Trifluoroacetic acid
	THF	Tetrahydrofuran
	TLC	Thin-layer chromatography
	TMS	Trimethylsilyl

Reaction Schemes below illustrate the methods employed in the synthesis of the compounds of the present invention of Formula Ia. All substituents are as defined above unless indicated otherwise. The synthesis of the novel compounds of Formula Ia which are the subject of this invention may be accomplished by one or more of several similar routes.

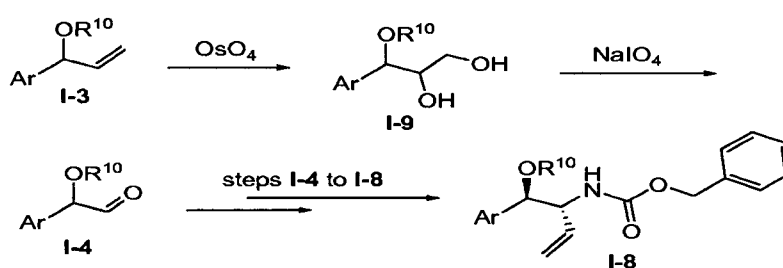
In Scheme I, commercially available I-1 is treated with a 1 to 2 M solution of vinyl Grignard in either anhydrous THF or ether at a temperature of 0°C and allowed to warm to room temperature over a period of time between 1 and 4 h. The reaction is usually performed in an inert organic solvent such as THF and under an inert atmosphere such as nitrogen. The product is an allylic alcohol of structural formula I-2. Conversion of I-2 to I-3 can be achieved by selecting the desired silyl protecting agent, such as *tert*-butyl dimethyl chloride, and a weak organic base, such as imidazole, and mixing at room temperature between 4 to 16 h. Oxidation of the double bond via the bubbling of ozone gas over a period of time until a blue color persists and then reduction of the ozonide by addition of excess methyl sulfide affords the aldehyde I-4. I-4 is then treated with either R-(+)- or S-(-)-2-methyl-2-propanesulfinamide in the presence of a Lewis acid, such as copper sulfate or titanium tetrachloride, which also acts as a drying agent. The reaction is usually performed in an inert organic solvent, such as dichloromethane, between room temperature and 40°C, for a period of 6-36 h, and the product is the sulfinamide of structural formula I-5. As with I-1, I-5 is treated with vinyl Grignard under similar conditions and time to afford the allyl sulfinamide I-6. To selectively remove the sulfinamide, I-6 is treated with an anhydrous solution of 4 M HCl in dioxane for no more than 15 min. The reaction is then diluted with toluene and concentrated to dryness to afford I-7. Finally, I-7 is converted to I-8 via treatment with benzyl chloroformate in the presence of an anhydrous organic base, such as triethyl amine or diisopropyl ethyl amine, in an inert organic solvent, such as DCM, at 0°C, allowing to warm to room temperature over a period of time between 1 to 3 h.

Scheme I



Alternatively, aldehyde I-4 can be prepared as shown in Scheme II. Treatment of I-3 with osmium tetroxide in the presence of N-methyl morpholine N-oxide affords the diol I-9. The reaction is usually performed in a mixture of water and acetone and carefully worked up to remove the toxic osmium tetroxide before concentrating the solution. The residue, I-9, is then taken up in acetone/water (8:1) and treated with sodium periodate for a period of time between 8 and 24 h at room temperature to afford the aldehyde I-4 as in Scheme I. This is then taken to the final desired intermediate I-8 using the same procedures described in Scheme I.

Scheme II



Scheme III describes the synthesis of the pyrrolidine core using the CBz-protected allyl amide I-8 described in Schemes I and II. The vinyl compound I-8 may be reacted in an olefin cross metathesis with the vinyl ketone intermediate I-10 using appropriate catalysts useful in olefin metathesis known to those skilled in the art. Suitable catalysts include, but are not limited to, both "Grubbs" and "Zhan" catalysts and of the type known as Grubbs- II and Zhan I or II to produce the compound of structural formula I-11. Hydrogenation of this intermediate I-11 by treatment with 10% palladium on carbon catalyst under hydrogen atmosphere in a solvent such as ethyl acetate or ethanol over 2-16 h achieves hydrogenation of the olefin along with removal of any Cbz-protecting groups in addition to a ring closure via an intramolecular imine formation between the free amine and ketone and reduction of the imine to form the pyrrolidine ring of the general structure I-12. Depending on the choice of solvent, halogen substituents on the aryl can either remain or be removed at this time depending on preference of the final intermediate. Selective Boc protection of the pyrrolidine may be accomplished by the addition of one equivalent of *tert*-butyl dicarbonate (Boc₂O) to I-12 in the presence of an anhydrous organic base, such as triethylamine (TEA). The reaction is usually performed in an inert organic solvent, such as THF, and under an inert atmosphere, such as nitrogen, affording the product of structural formula I-13. Depending upon the choice of an amide, sulfonamide, or urea, I-13 can be converted to each by using the appropriate method known to those skilled in the art to form those desired compounds. For sulfonamides, I-13 can be treated with the desired sulfonyl chloride containing R⁶ in the presence of a suitable base, such as pyridine.

As used herein, R⁶ is selected from:

(1) hydrogen,

(2) C₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with 1 to 5 groups independently selected from halogen, -OR^a, -CO₂R^a and -CONR^aR^b,

(3) phenyl optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from halogen, C₁-C₅ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms, and -OR^a, and

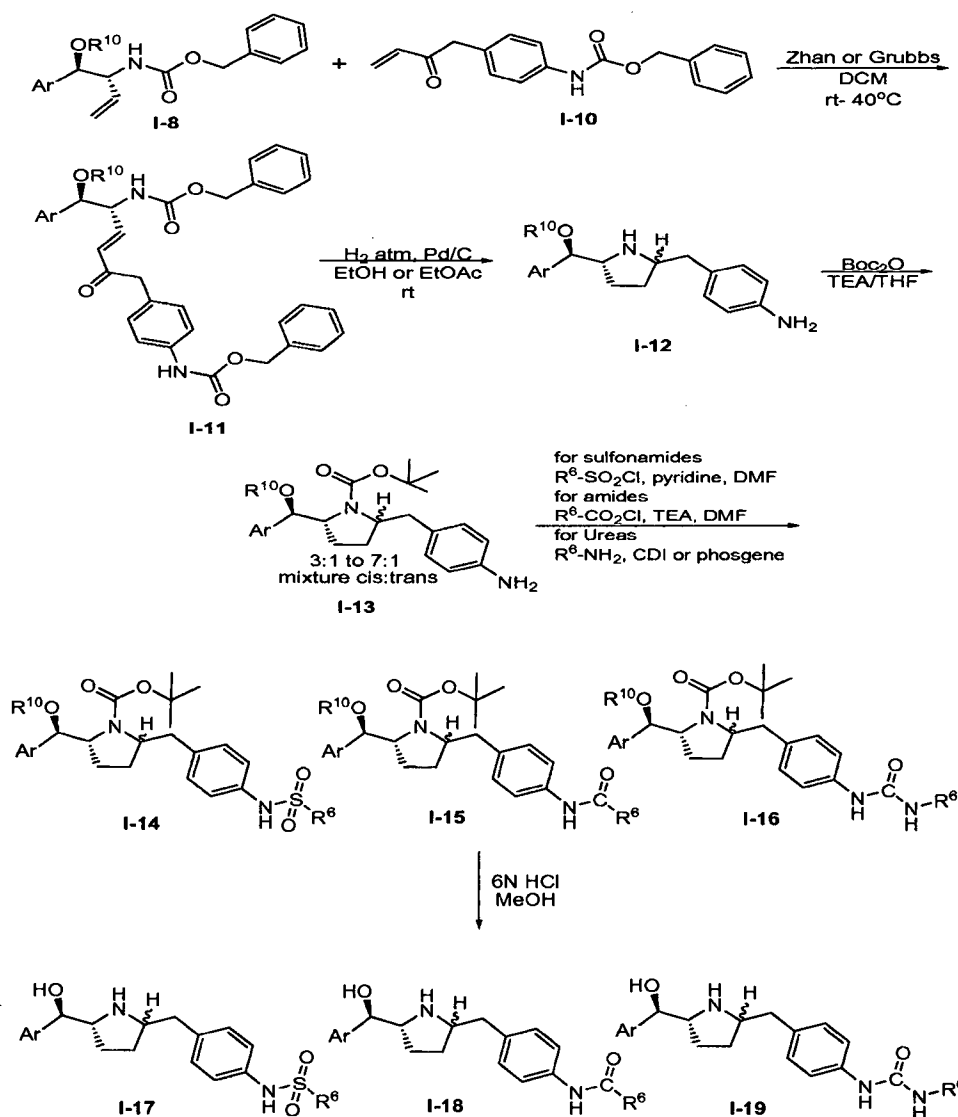
5 (4) a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen, and wherein said heterocyclic ring is optionally ortho-fused to a benzene ring, and optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from halogen, C₁-C₅ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms, and -OR^a.

The reaction is usually performed in an inert organic solvent such as DMF,
10 between room temperature and 80°C, for a period of 12-24 h, and the product is the sulfonamide of structural formula I-14. For amides, I-13 can be treated with the desired acetyl chloride containing R⁶ in the presence of a suitable organic base, such as TEA or DIEA. The reaction is usually performed in an inert organic solvent such as DMF, at room temperature for a period of 12-24 h, and the product is the amide of structural formula I-15. Finally, the urea can be formed
15 by treating I-13 with CDI or phosgene in the presence of an amine containing R⁶ over a period of time between 1 and 24 h, at room temperature to afford the urea of structural formula I-16. Removal of the Boc and silyl protecting groups of I-14, I-15, and I-16 simultaneously via treatment with 6 M HCl in aqueous methanol at room temperature for a period of 12-24 h affords the final desired products of the various amide, sulfonamide and urea containing R⁶ shown in the
20 general structural formulas I-17, I-18 and I-19.

Additional deprotection steps may be included if there are useful protecting groups on the R⁶ moiety known to those skilled in the art necessary to allow the chemistry to proceed in a facile fashion. These protecting groups may include trityl groups, *tert*-butylcarbamate groups or other groups suitable for the protection of heterocyclic compounds or
25 the functional groups attached to the R⁶ group, such as amines, hydroxyls, carboxylic acids, known to those skilled in the art.



Scheme III

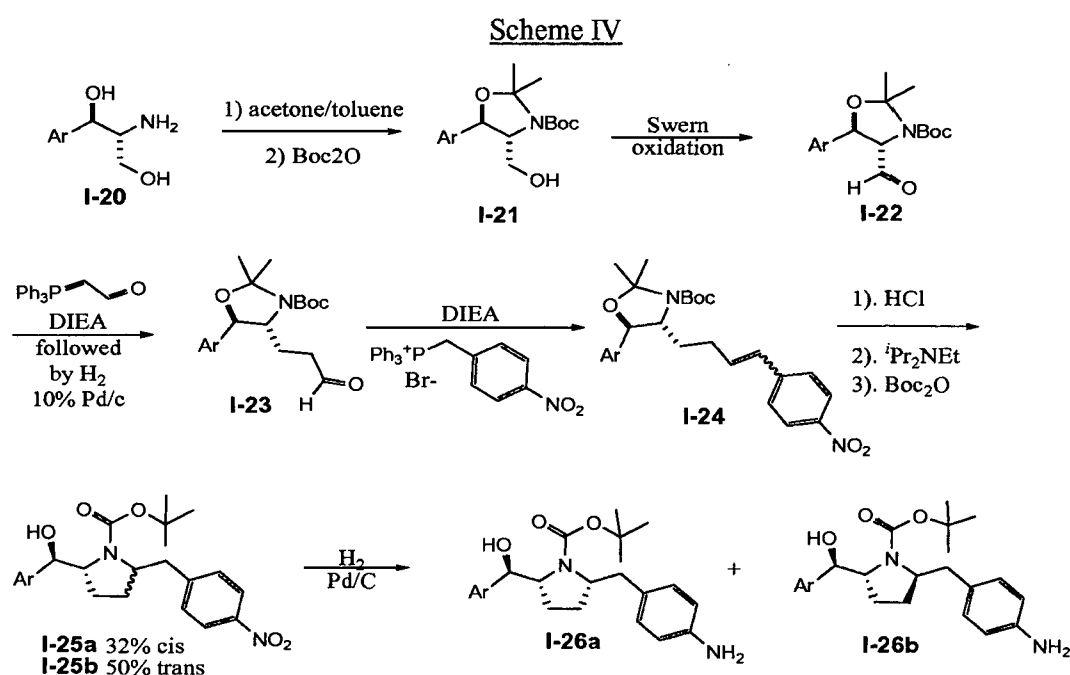


5

An alternate route as shown in Scheme IV outlines the synthesis which affords both *cis*- and *trans*- pyrrolidines that are separated before the final compound is prepared.

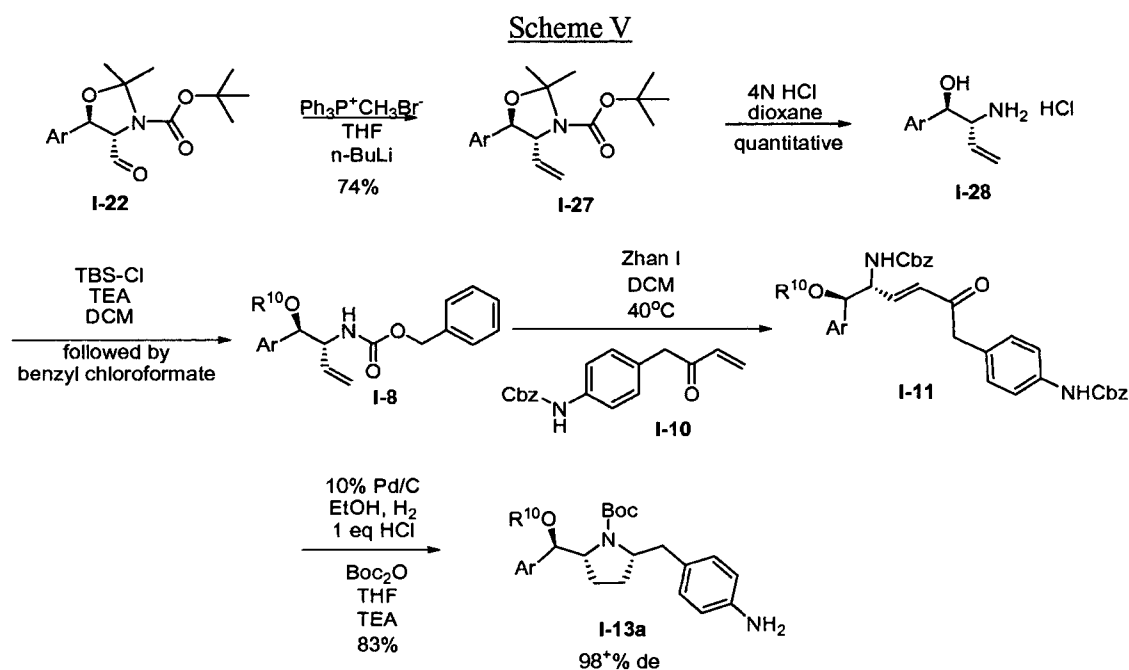
The starting 2-amino-arylpropane-1,3-diol (I-20) is first protected as the hemi-acetal using acetone in a suitable solvent such as toluene in the presence of acid such as *p*-toluene sulfonic acid and then the amine is protected by treatment with *tert*-butyl dicarbonate to give intermediate I-21. Using standard Swern oxidative conditions, the free primary hydroxyl is converted to the aldehyde I-22. Then a Wittig reaction with (triphenylphosphoranylidene) acetaldehyde extends the aldehyde by two carbons and the resulting double bond is reduced via hydrogenation with palladium on carbon to afford I-23. This intermediate then undergoes a second Wittig reaction with (4-nitrobenzyl)triphenyl-phosphonium bromide to give intermediate I-24 which enables the compound to cyclize via Michael addition across the double bond, after protecting group removal. Protection of the amino group with *tert*-butyl dicarbonate assists in

the purification and separation of the substrate to afford both *cis* and *trans* isomers, I-25a and I-25b respectively. Hydrogenation of the nitro group to the free amine produces the desired intermediates I-26a and I-26b. Intermediates I-26a and I-26b can be used for standard amide couplings when using EDC, however, the hydroxyl group would need to be selectively protected before treating with either acyl or sulfonyl chlorides or with phosgene when converting to a urea.



Scheme V outlines the synthesis of the pyrrolidine core that interconnects schemes I, III and IV routes to provide pyrrolidine core with diastereoselectivity for the *cis* 2*S*, 5*R* pyrrolidine.

The Wittig reaction is utilized to convert the aldehyde I-22, from scheme IV, to the vinyl analog I-27, via treatment with methyl triphenyl phosphonium bromide. After protecting group manipulation, as seen via intermediate I-28, the scheme becomes convergent to scheme III through intermediate I-8. Using similar procedures as described in Scheme III, intermediate I-11 can then be obtained. Optimization of the hydrogenation by introducing hydrochloric acid and a dilution factor of 0.15 to 0.30 M concentration afforded primarily the *cis* 2*S*, 5*R* pyrrolidine core I-13a.

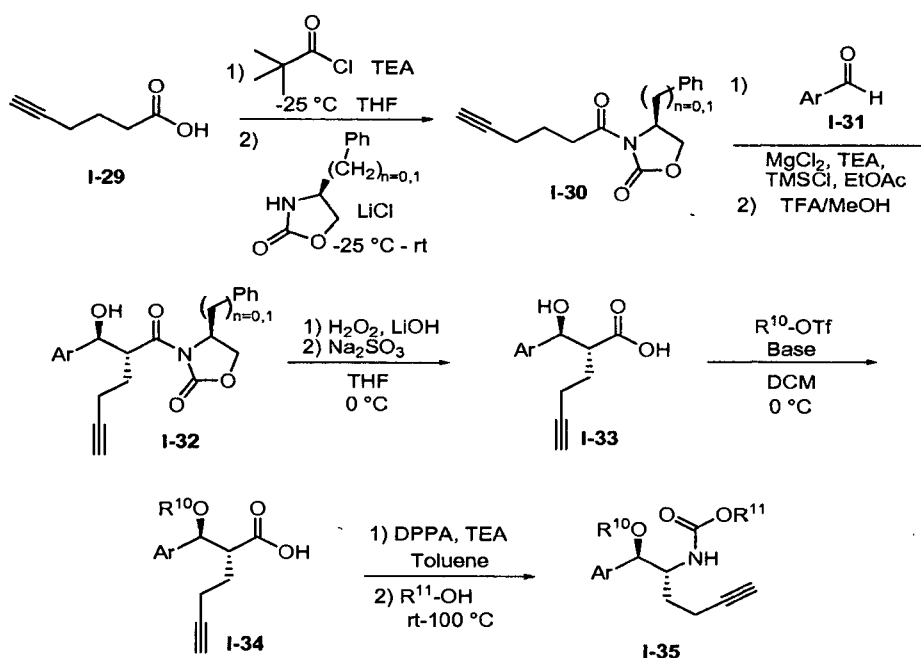


Scheme VI outlines the process of synthesizing the acetylene intermediate via aldol chemistry to set the chirality of both the hydroxyl group and left hand portion of the pyrrolidine. From there, this acetylene intermediate can be used to synthesize both the cis and trans pyrrolidines.

Commercially available I-29 is first treated with trimethylacetyl chloride in the presence of a weak organic base such as triethylamine at -25°C for 2 h. The sequential addition of anhydrous lithium chloride and either (S)-(-)-4-benzyl or (S)-(-)-4-phenyl-2-oxazolidinone to the mixture followed by gradual warming to room temperature over a period of time between 12 and 24 h affords imide I-30. The reaction is usually performed in an inert organic solvent, such as THF, under an inert atmosphere, such as nitrogen. The alcohol I-32 is prepared according to published procedures (See Evans et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 392-394). For example, treatment of I-30 with anhydrous magnesium chloride, triethylamine, the appropriate aldehyde I-31, such as 3-chloro-benzaldehyde or benzaldehyde, and chlorotrimethylsilane at room temperature over a period of 72 h yields the trimethylsilyl ether of the aldol product I-32. The reaction is usually performed in an organic solvent such as ethyl acetate under an inert atmosphere such as nitrogen. Treatment of the trimethylsilyl ether intermediate with a trifluoroacetic acid and methanol mixture affords the desired alcohol I-32. The hydrolysis of the imide I-32 is achieved by treatment with lithium peroxide at 0°C for a period of 15-18 h. The peroxy acid is subsequently reduced with an aqueous solution of sodium sulfite to afford the carboxylic acid I-33. The reaction is usually performed in a mixture of an inert organic solvent, such as THF, and water under an inert atmosphere, such as nitrogen. Conversion of I-33 to I-34 can be achieved by selecting the desired silyl protecting agent, such as *tert*-butyl dimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, and reacting it in the presence of a weak organic base, such as DBU,

at 0°C for a period of between 12 to 16 h. I-34 can then be treated with diphenylphosphoryl azide in the presence of a weak organic base such as triethylamine for a period of 6 h at room temperature. Addition of the appropriate alcohol, such as 4-methoxybenzyl alcohol, with heating to 100°C for a period between 12 and 16 h yields the corresponding carbamate I-35. The reaction is usually performed in an inert organic solvent, like toluene, under an inert atmosphere, such as nitrogen. This material forms the basis in which the pyrrolidine core can be synthesized.

Scheme VI



Scheme VII outlines the use of I-35 for conversion of the pyrrolidine core. The pyrrolidine is formed by a ring closer via an intramolecular reductive amination to form both the cis and trans pyrrolidine. Separation of the cis and trans pyrrolidine followed by reduction of the nitro group to an amine gives the final desired pyrroline aniline used for analog synthesis. The alkyne I-35 may be reacted in a Sonagashira type cross-coupling reaction with the corresponding commercially available aryl halide I-36 to afford I-37 using the appropriate reaction conditions known to those skilled in the art. The reaction conditions can include the use of catalysts, such as tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), with or without copper(I) iodide in the presence of an organic base, such as triethylamine, or palladium(II) acetate with an organic base, such as tetrabutylammonium acetate, in an organic solvent, such as acetonitrile or DMF, under an inert atmosphere, such as nitrogen. Ketone I-38 may be prepared by the reaction of alkyne I-37 with pyrrolidine at a temperature of 80°C in a solvent such as DMF for a period of between 3-6 h. Subsequent treatment with a 10% aqueous acetic acid solution for a period of between 15-60 min at room temperature yields ketone I-38. The carbamate protecting group of I-38 can be removed using appropriate reaction conditions known to those skilled in the art to



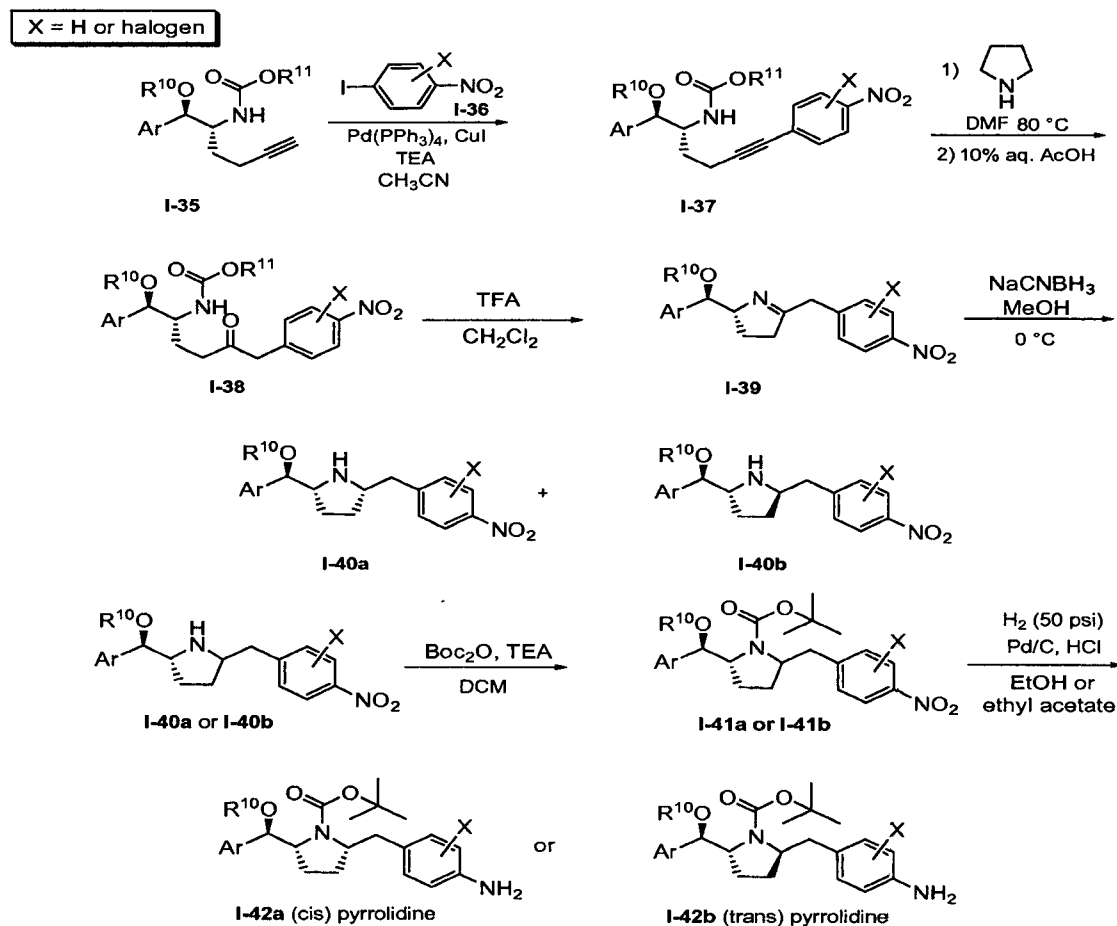
afford the corresponding amine, which subsequently undergoes an intramolecular ring closure with the ketone to afford the imine I-39. The reaction conditions can include trifluoroacetic acid in an organic solvent, such as dichloromethane, and hydrochloric acid in an organic solvent such as ether. Reduction of the imine I-39 can be achieved by treatment with sodium

5 cyanoborohydride in an organic solvent, such as methanol, at a temperature of 0°C under an inert atmosphere, such as nitrogen, for a period of between 18-24 h. This affords the *cis*-pyrrolidine (I-40a) and *trans*-pyrrolidine (I-40b) intermediates which can be separated by silica gel chromatography. I-40a is the major diastereomer produced in the reaction and is the first diastereomer to elute off the column. Protection of the pyrrolidine nitrogen of I-40a or I-40b with

10 a Boc group is achieved by treatment with tert-butyl dicarbonate in the presence of a weak organic base, such as triethylamine. The reaction is usually performed in an organic solvent, such as dichloromethane, under an inert atmosphere, such as nitrogen, to afford the product of structural formula I-41a or I-41b. Hydrogenation of the intermediate I-41a or I-41b by treatment

15 with 10% palladium on carbon in the presence of hydrogen chloride under an atmosphere of hydrogen between 15 and 50 psi in a solvent, such as ethyl acetate or ethanol, over an 8-12 h period of time affords I-42a or I-42b. Depending on the choice of conditions, halogen substituents X can either remain or be removed at this time depending on preference of the final intermediate.

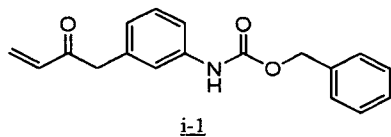
Scheme VII



In some cases the order of carrying out the foregoing reaction schemes may be varied to facilitate the reaction or to avoid unwanted reaction products. The following examples are provided so that the invention might be more fully understood. These examples are illustrative only and should not be construed as limiting the invention in any way.

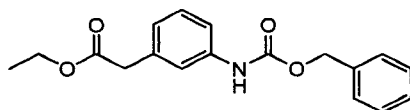
INTERMEDIATE 1

Benzyl [3-(2-oxobut-3-en-1-yl)phenyl] carbamate (i-1):



10

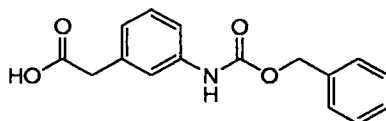
Step A: Ethyl (3-[(benzyloxy)carbonyl]amino}phenyl) acetate



9

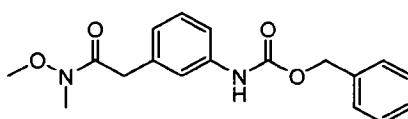
To a solution of methyl (3-aminophenyl) acetate (25g, 140 mmol) in 250 mL anhydrous DCM was added DIEA (28.5 mL, 155 mmol) and the resulting solution cooled to 0°C and set under nitrogen atmosphere. To this cooled solution was then added benzyl chloroformate (21.1 mL, 148 mmol) and the resulting mixture stirred overnight allowing to warm to room temperature. The reaction was washed with 1 M HCl, water, and then brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. No further purification was necessary and the material (44g, 99%) was used as is for the next step reaction. LC-MS: m/z (ES) 314 (MH)⁺, 336 (MNa)⁺.

10 Step B: (3-{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}phenyl) acetic acid



To a solution of 44.0 g (140 mmol) of ethyl (3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}phenyl) acetate (from Step A) in THF, ethanol, and water (1:1:1, 1500 mL) was added solid LiOH (16.8 g, 700 mmol) and the resulting solution heated to 60°C via oil bath for 3 h. The mixture was cooled to room temperature overnight and then 40 mL of concentrate HCl was slowly added, keeping the temperature below 25°C, until the solution was about pH of 2-3. Extract with ethyl acetate (3 x 750 mL) and then combine and wash organics with water and then brine. Dry organics over sodium sulfate, filter and concentrate under vacuum. The title compound (24.7 g, 87%) was used for the next step reaction without further purification. LC-MS: m/z (ES) 286 (MH)⁺, 308 (MNa)⁺.

Step C: Benzyl (3-{2-[methoxy(methyl)amino]-2-oxoethyl}phenyl)carbamate



To a suspension of 24.7 g (87 mmol) of (3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}phenyl) acetic acid in 200 mL of dichloromethane (from Step B) was added triethylamine (30.2 mL, 173 mmol) which resulted in some exotherming (+5°C) and the suspension becoming a solution. After 10 min cooling, HOBt (13.2 g, 87 mmol), N,O- dimethylhydroxylamine HCl (8.5 g, 87 mmol) was added to the solution followed by EDC (16.6g, 87 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature overnight under nitrogen atmosphere. The solution was transferred to a separatory funnel and washed with 1 M HCl which caused an emulsion. Methanol was added to break up the emulsion and the aqueous was partitioned off. The organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. Recrystallization of the residue from 1000 mL of 70% hexane in ethyl acetate (heated to reflux and then cooled to room

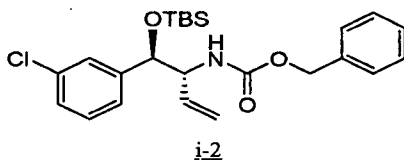
temperature overnight) afforded the title compound (21 g, 74%) as a white solid. LC-MS: m/z (ES) 329 (MH)⁺.

Step D: Benzyl [3-(2-oxobut-3-en-1-yl)phenyl] carbamate (i-1)

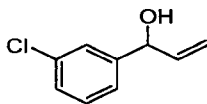
To a solution of 15g (45.7 mmol) of benzyl (3-{2-[methoxy(methyl)amino]-2-oxoethyl}phenyl)carbamate (from Step C) in 1000 mL anhydrous THF under nitrogen atmosphere cooled to 0°C via ice/water bath was added dropwise via cannula a 1.0 M solution of vinyl magnesium bromide (100 mL in THF, 100 mmol) and the resulting solution stirred for 1 h at 0°C. The reaction was quenched by a slow addition of 500 mL 1 M HCl keeping the temperature below 5°C and stirred for 30 min. The mixture was then extracted with ethyl acetate and the combined organics washed with water followed by brine. The organics were then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrate under vacuum. The residue was purified by Biotage 75M flash eluting with 30% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (11 g, 78%) as a light yellow solid. LC-MS: m/z (ES) 310 (MH)⁺, 332 (MNa)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.44-7.36 (m, 7H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.44 (dd, J = 10.5, 17.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 1.1, 17.6 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 1.1, 10.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.86 (s, 2H).

INTERMEDIATE 2

((1*R*)-1-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(3-chlorophenyl)methyl]prop-2-en-1-yl) carbamate (i-2)



Step A: 1-(3-Chlorophenyl)prop-2-en-1-ol

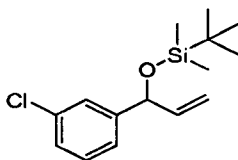


To a cooled solution of 3-chlorobenzaldehyde (22.5 g, 160 mmol) in 100 mL anhydrous THF under inert nitrogen atmosphere was added slowly via syringe a 1.6 M solution of vinyl magnesium chloride in THF (100 mL, 160 mmol) and the solution stirred for three h allowing to warm to room temperature. The reaction was quenched with saturated solution of ammonium chloride and the organic layer was separated, extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL), and organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. Purification by Horizon MPLC with a 40M+ silica gel column using a gradient eluent of 0-40% ethyl acetate in hexane afforded the title compound (22.4 g, 44%). m/z (ES) 168, 170 (M, M+2)⁺, 190, 192 (MNa, MNa+2)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.38 (s, 1H), 7.35-



7.22 (m, 3H), 5.90 (ddd, $J = 7.3, 10.0, 17.4$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

Step B: *Tert*-butyl {[1-(3-chlorophenyl)prop-2-en-1-yl]oxy}dimethylsilane

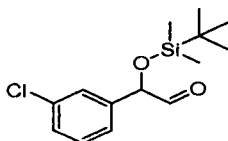


5

To a solution of 22.4 g (133 mmol) of 1-(3-chlorophenyl)prop-2-en-1-ol in 90 mL anhydrous DMF (from Step A) was added *t*-butyldimethylsilyl chloride (20.0 g, 133 mmol) and imidazole (18.1 g, 266 mmol) and the resulting solution was stirred overnight under nitrogen at room temperature. Wash with water and extract with ethyl acetate. Separate organics, dry over magnesium sulfate, filter, and concentrate under vacuum. The residue was purified by flash silica gel column eluting with a gradient eluent of 0-15% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (16.6 g, 46%). m/z (ES) 282, 284 (M, $M+2$)⁺; 151, 153 (M-OTBS, M-OTBS+2)⁺.

10

Step C: {[*Tert*-butyl (dimethyl)silyl]oxy}(3-chlorophenyl)acetaldehyde

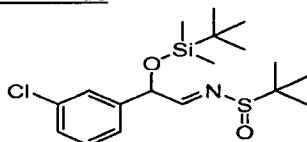


15

To a solution of 4.0g (14.2 mmol) of *tert*-butyl {[1-(3-chlorophenyl)prop-2-en-1-yl]oxy}dimethylsilane in dichloromethane cooled to -78°C via dry ice/acetone bath (from Step B) was bubbled ozone until the solution maintained a slight blue color. Nitrogen gas was then bubbled into the solution until it turned clear. Methyl sulfide was added to the solution and the resulting mixture was allowed to stir overnight at room temperature. The material was concentrated under vacuum and the residue purified via Horizon MPLC with a 40M+ silica gel column, eluting with a gradient eluent of 0-50% ethyl acetate in hexane to afford the product (3.57 g, 89%).

20

Step D: N-[(1E)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(3-chlorophenyl)ethylidene]-2-methylpropane-2-sulfinamide



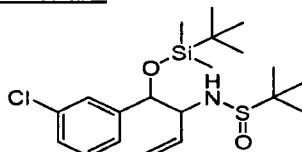
25

To a solution of 3.0 g (10.6 mmol) of {[*tert*-butyl (dimethyl)silyl]oxy}(3-chlorophenyl)acetaldehyde (from Step C) and 1.3 g (10.6 mmol) of (R or S)-2-methyl-2-propanesulfinamide in 50 mL anhydrous dichloromethane was added copper(II) sulfate (3.4 g, 21.2 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature under nitrogen atmosphere for 16 h. Wash reaction with water and extract with dichloromethane. Dry the organics with

30

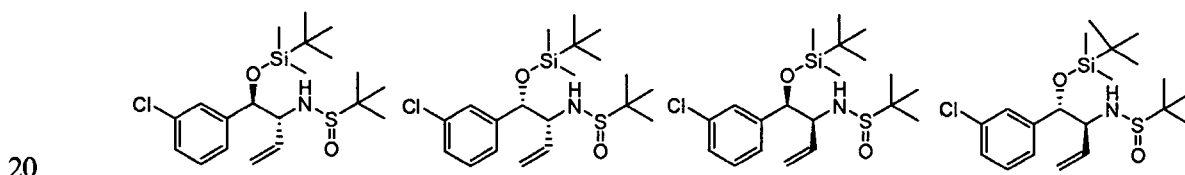
magnesium sulfate, filter and concentrate under vacuum. The residue was purified by Horizon MPLC, with a 40M+ silica gel column, eluting with a gradient eluent system of 0-25% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (3.26 g, 80%). m/z (ES) 387, 390 (M, M+2)⁺.

5 **Step E:** N-{1-[{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(3-chlorophenyl)methyl]-prop-2-en-1-yl}2-methylpropane-2-sulfonamide



To a solution of 2.4 g (6.20 mmol) of N-[(1E)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(3-chlorophenyl)ethylidene]-2-methylpropane-2-sulfonamide in 20 mL anhydrous THF cooled to 0°C under nitrogen atmosphere (from Step D) was added a 1.6 M solution of vinyl magnesium chloride in THF (3.90 mL, 6.2 mmol) via syringe and the resulting mixture stirred for 1 h. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for an additional hour. The reaction was quenched with saturated solution of ammonium chloride and extract with ethyl acetate. Combine organics, dry over magnesium sulfate, filter and concentrate under vacuum. The residue was purified by Horizon MPLC, with a 40M+ silica gel column, eluting with a gradient eluent system of 0-35% ethyl acetate in hexane to afford all four diastereomers as single isomers.

By NMR the four products obtained were diastereomers of each other. The isomers were labeled as they eluted off the silica gel column. The first isomer that eluted off was named isomer 1 and then isomers 2, 3 and lastly isomer 4.



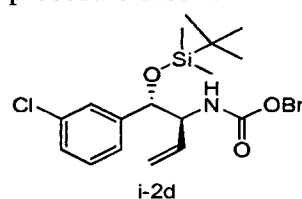
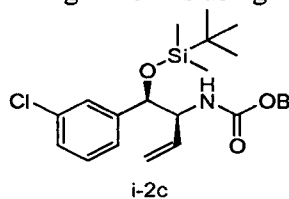
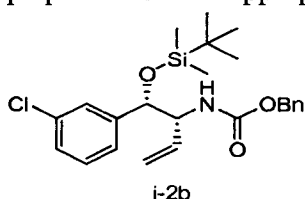
- 20 Isomer 1: m/z (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.32 (s, 1H), 7.30 (br d, J = 7.5, 1H), 7.26 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 5.60 (ddd, J = 7.3, 10.3, 17.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 1.64 (br s, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), -0.18 (s, 3H).
- 25 Isomer 2: m/z (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.33-7.31 (m, 2H), 7.26 (br d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.44 (ddd, J = 7.2, 10.0, 17.4 Hz, 1H), 5.26 (overlapping d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.25 (overlapping d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.02 (dt, J = 4.4, 7.8 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).
- 30 Isomer 3: m/z (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.32-7.29 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.04 (ddd, J = 7.1, 10.4, 17.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.10 (s, 3H).
- 35

Isomer 4: m/z (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.32 (s, 1H), 7.30 (br d, J = 7.5, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 5.92 (ddd, J = 7.1, 10.3, 17.4 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).

Step F: ((1R)-1-[(R)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(3-chlorophenyl)methyl]prop-2-en-1-yl)carbamate (i-2)

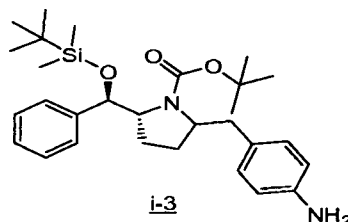
To isomer 1 (510 mg, 2.22 mmol) of N-{1-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(3-chlorophenyl)methyl]-prop-2-en-1-yl} 2-methylpropane-2-sulfonamide (from Step E) was added 5 mL anhydrous 4 M HCl in dioxane and the solution stirred for 15 min at room temperature. The reaction was concentrated to dryness and azeotroped with toluene (2 x 5 mL) to remove excess HCl. The residue was then taken up in anhydrous dichloromethane, set under nitrogen atmosphere, cooled to 0°C with ice/water bath and then benzyl chloroformate (0.32 mL, 2.22 mmol) was slowly added via syringe followed by diisopropylethyl amine (1.19 mL, 6.66 mmol) and the resulting solution stirred for 2 h at 0°C. The solution was concentrated to dryness under vacuum and the residue was purified via preparative plates (4 x 1000 μ M) eluting with 20% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (703 mg, 71%). m/z (ES) 446, 448 (M, M+2)⁺, 468, 470 (MNa, MNa+2)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.32 (s, 1H), 7.30 (br d, J = 7.5, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 5.92 (ddd, J = 7.1, 10.3, 17.4 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).

Intermediates related to those described above of varying stereochemistry may be prepared from the appropriate starting materials using the procedure described above.

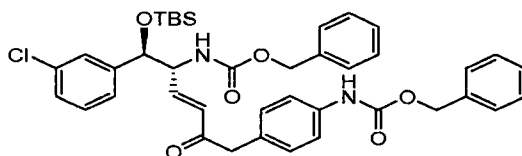


INTERMEDIATE 3

Tert-butyl(5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-3)

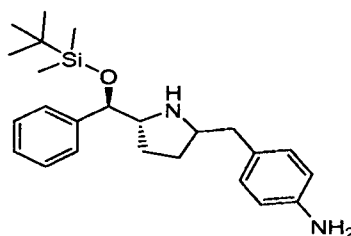


Step A: Benzyl{4-[(3*E*, 5*R*, 6*R*)-5-{[(benzyloxy)carbonyl]amino-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-6-(3-chlorophenyl)-2-oxohex-3-en-1-yl]phenyl}carbamate



To a solution of benzyl [3-(2-oxobut-3-en-1-yl)phenyl] carbamate (i-1) (820 mg, 2.80 mmol) and ((1*R*)-1-[(*R*)-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(3-chlorophenyl)methyl]prop-2-en-1-yl} carbamate (i-2) (500 mg, 1.12 mmol) in 7 mL of anhydrous dichloromethane was added the Zhan I catalyst (740 mg, 1.12 mmol) and the resulting green solution was heated to 40°C overnight under nitrogen atmosphere. The reaction was concentrated to dryness and the residue purified via preparative plates (4 x 1000 μ M) eluting with 40% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (348 mg, 50%). m/z (ES) 713, 715 (M, M+2)⁺, 735, 737 (MNa, MNa+2)⁺.

- 10 Step B: 4-((5*R*)-5-[(*R*)-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl)methyl)aniline



- To a solution of 328 mg (0.46 mmol) of benzyl{4-[(3*E*, 5*R*, 6*R*)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino-6-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-(3-chlorophenyl)-2-oxohex-3-en-1-yl]phenyl}carbamate (from Step A) in 25 mL ethanol was added 10% palladium on carbon and the suspension was set under hydrogen atmosphere via a balloon of hydrogen gas. The reaction was stirred under hydrogen for 1 h at room temperature. TLC proved that the reaction was complete. The catalyst was filtered off using a Gilmen 0.45 μ M PTFE syringe filter and washed with ethanol (4 x 5 mL). The filtrate was concentrated to dryness under vacuum and the residue purified by preparative plate (3 x 1000 μ M) eluting with 5% methanol in dichloromethane to afford the title compound (121 mg, 66%). m/z (ES) 397 (MH)⁺.

- Step C: *Tert*-butyl(5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-3)

- To a solution of 121 mg (0.315 mmol) of 4-((5*R*)-5-[(*R*)-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl)methyl)aniline in 5 mL of anhydrous THF (from Step B) was added *tert*-butyl carbonate (69 mg, 0.315 mmol), followed by TEA (44 μ L, 0.315 mmol) and the resulting solution stirred at room temperature under nitrogen atmosphere overnight. The reaction mixture was put directly on a preparative plate (1500 μ M) and eluted with 30% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (100 mg, 64%). m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.30 (m, 5H), 6.75-6.68



(m, 2H), 6.56-6.51 (m, 2H), 5.52-5.48 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.74 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.44 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

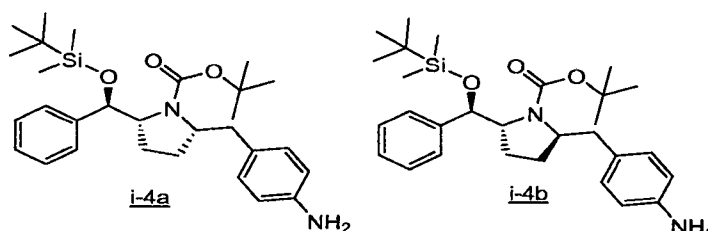
5

SEPARATION OF INTERMEDIATE 4a AND INTERMEDIATE 4b

Tert-butyl (2S, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-4a);

Tert-butyl (2R, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-4b)

10



Step A: Tert-butyl (2S, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-4a) and tert-butyl (2R, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-4b)

15

The intermediate i-3 (*tert*-butyl(5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (4:1 mixture of *cis* and *trans*) was taken up in methanol and purified via the Berger Multigram SFC (supercritical) using an eluent of 30% methanol:60% carbon dioxide to separate the two diastereomers. The first isomer of the column was labeled minor isomer 1 and the second isomer was labeled major isomer 2.

20

i-4a: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.30 (m, 5H), 6.75-6.68 (m, 2H), 6.56-6.51 (m, 2H), 5.52-5.48 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.74 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.44 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.92 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 0.12 (br d, J = 14.0 Hz, 3H), -0.04 (s, 3H). Eluted 8.70 min on SFC, isomer 2

25

i-4b: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.30 (m, 5H), 6.76-6.68 (m, 2H), 6.56-6.51 (m, 2H), 5.52-5.48 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.72 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.44 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.14 (br d, J = 13.8 Hz, 3H), 0.09 (s, 3H). Eluted 7.78 min on SFC, isomer 1.

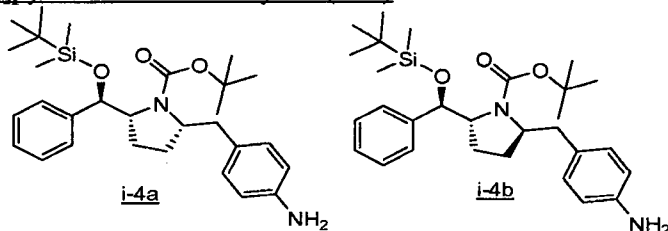
30

35

SYNTHESIS OF INTERMEDIATE 4a AND INTERMEDIATE 4b

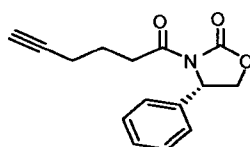
Tert-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-4a);

Tert-butyl (2*R*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-4b)



5

Step A: (4*S*)-3-Hex-5-ynoyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one

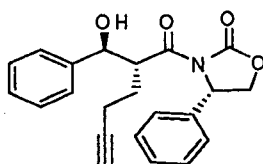


To a solution of 69.0 g (615 mmol) of 5-hexynoic acid and 214 mL (1540 mmol) of triethylamine in 1.0 L of anhydrous tetrahydrofuran at -25°C under an atmosphere of nitrogen was added 83.0 mL (677 mmol) of trimethylacetyl chloride over 20 min. Upon addition a white precipitate formed and the resulting suspension was stirred for 2 h. Next, 28.7 g (677 mmol) of anhydrous lithium chloride and 100.0 g (615.0 mmol) of (4*S*)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one were added sequentially and the mixture was allowed to gradually warm to ambient temperature over 12 h. All volatiles were removed *in vacuo* and the residue was diluted with water (1 L) and extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed with brine (250 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 5-50% ethyl acetate in hexanes gradient to afford the title compound as a colorless solid (135 g, 85.4%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.37 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 5.42 (dd, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.94 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.84 (quintet, *J* = 7.1 Hz, 2H). LC-MS: *m/z* (ES) 258.2 (MH)⁺.

15

20

Step B: (4*S*)-3-{(2*R*)-2-[(*S*)-Hydroxy(phenyl)methyl]hex-5-ynoyl}-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one

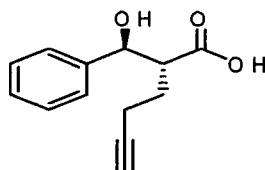


25

To a stirred solution of 56.8 g (221 mmol) of (4*S*)-3-hex-5-ynoyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one from step A above in 265 mL of anhydrous ethyl acetate at ambient

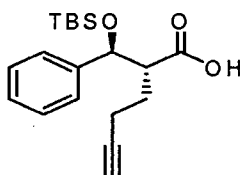
temperature under an atmosphere of nitrogen was added 6.31 g (66.2 mmol) of anhydrous magnesium chloride, 61.5 mL (442 mmol) of triethylamine, 26.9 mL (265 mmol) of benzaldehyde and 42.3 mL (331 mmol) of chlorotrimethylsilane and the resulting mixture was stirred for 72 h. The heterogeneous reaction mixture was filtered through a 300 mL plug of silica gel eluting with an additional 1L of ethyl acetate. The filtrate was evaporated to dryness *in vacuo* and the residue suspended in 265 mL of methanol and 10 mL of trifluoroacetic acid. The resulting mixture was stirred at ambient temperature under nitrogen for 5 h during which time the reaction became homogeneous. All volatiles were then removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 5-15% ethyl acetate in hexanes gradient to afford the title compound as a white solid (65.0 g, 81.2%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.28 (m, 8H), 7.09-7.07 (m, 2H), 5.42 (dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.65 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.24 (td, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 1H). LC-MS: *m/z* (ES) 346.1 (MH-H₂O)⁺, 386.0 (MNa)⁺.

Step C: (2R)-2-[(S)-Hydroxy(phenyl)methyl]hex-5-ynoic acid



To a stirred solution of 65.0 g (179 mmol) of (4S)-3-[(2R)-2-[(S)-hydroxy(phenyl)methyl]hex-5-ynoyl]-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one from Step B above in 1050 mL of a 20 to 1 mixture of anhydrous tetrahydrofuran to water at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added 77.0 mL (894 mmol) of a 35% aqueous hydrogen peroxide solution at a rate slow enough to keep the internal temperature below 3°C. Next, 395 mL (395 mmol) of a 1.0 M aqueous lithium hydroxide solution was added at a rate slow enough to keep the internal temperature of the reaction below 5°C and the resulting mixture was stirred for 3 h at 0°C. The reaction was quenched with 755 mL (984 mmol) of a 1.3 M aqueous sodium sulfite solution at a rate slow enough to keep the internal temperature of the mixture below 5°C. All volatiles were removed *in vacuo* and the remaining aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The aqueous phase was then cooled to 0°C and acidified with a 6 M aqueous hydrogen chloride solution until a pH of 3 was achieved. The aqueous phase was then extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL) and the combined organics were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 5-10 % ethyl acetate and 3% acetic acid in hexanes gradient to afford the title compound as a colorless gum (32.0 g, 82.0%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.28 (m, 5H), 4.85 (d, *J* = 8.2, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.97 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H). LC-MS: *m/z* (ES) 201.0 (MH-H₂O)⁺.

Step D: (2R)-2-[(S)-{[Tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]hex-5-ynoic acid



To a stirred solution of 32.0 g (147 mmol) of (2R)-2-[(S)-

5 hydroxy(phenyl)methyl]hex-5-ynoic acid from Step C above in 500 mL of anhydrous acetonitrile at ambient temperature under an atmosphere of nitrogen was added 77.0 mL (513 mmol) of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene 22 mL followed by 66.3 g (440 mmol) of *tert*-butyldimethylsilyl chloride in three portions over 10 min. The reaction mixture was stirred for 4 h then evaporated *in vacuo* to remove all volatiles. The residue was diluted with 300 mL of

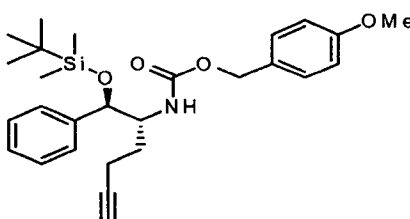
10 dichloromethane and 100 mL of water. A 1.0 M aqueous hydrogen chloride solution was added to the mixture until a pH of 3 was achieved in the aqueous layer. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL). The combined organics were washed with water (50 mL), brine (50 mL) then dried over magnesium sulfate. After filtration and evaporation *in vacuo* the residue was dissolved in 350 mL of methanol and 350 mL

15 (280 mmol) of a 0.8 M aqueous potassium carbonate solution was added. The resulting mixture was stirred for 1.5 h then evaporated *in vacuo* to remove all volatiles. The residue was diluted with 300 mL of dichloromethane and the aqueous phase was acidified with a 5.0 M aqueous hydrogen chloride solution until a pH of 3 was achieved. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL). The combined organics were

20 washed with water (50 mL), brine (50 mL) then dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 3-15% ethyl acetate in hexanes gradient to afford the title compound as a colorless solid (42.3 g, 86.6%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.27 (m, 5H), 4.78 (d, *J* = 8.7, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.90 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.41-1.34

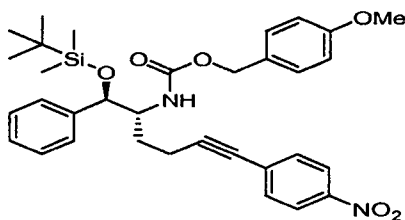
25 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.27 (s, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 333.2 (MH)⁺.

Step E: 4-Methoxybenzyl {(1R)-1-[(R)-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pent-4-yn-1-yl} carbamate



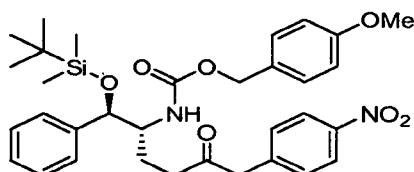
To a solution of 40.0 g (120 mmol) of (2*R*)-2-[(*S*)-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]hex-5-ynoic acid from Step D above and 33.5 mL (241 mmol) of triethylamine in 400 mL of anhydrous toluene at ambient temperature under an atmosphere of nitrogen was added 37.5 mL (132 mmol) of diphenylphosphoryl azide. The mixture was stirred for 5 h and then 37.5 mL (301 mmol) of 4-methoxybenzyl alcohol was added. The resulting mixture was heated to 105°C for 16 h, cooled to ambient temperature and then diluted with 250 mL of a saturated aqueous bicarbonate solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL). The combined organics were washed with water (100 mL), brine (100 mL) then dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with 3-10% ethyl acetate in hexanes to afford the title compound as a colorless oil (50.9 g, 90.5%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.28-7.21 (m, 7H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.77-4.59 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.15 (s, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 468.1 (MH)⁺, 490.0 (MNa)⁺.

Step F: 4-methoxybenzyl [(1*R*)-1-[(*R*)-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]-5-(4-nitrophenyl)pent-4-yn-1-yl]carbamate



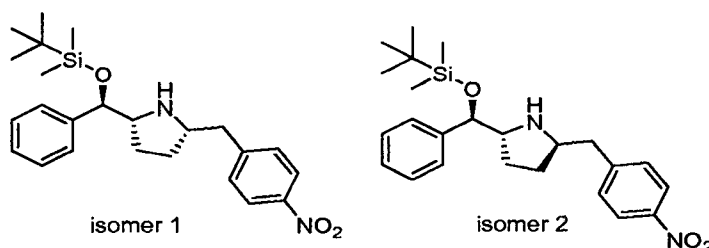
To a solution of acetylene (from Step E, 40g, 80 mmol) and 4-iodonitrobenzene (21.8 g, 88 mmol) in anhydrous DMF (500 mL) was added triethylamine (111 mL, 797 mmol). Pd(dppf)Cl₂ (1.95 g, 2.39 mmol) and copper(I) iodide (910 mg, 4.78 mmol) was added and the mixture degassed with nitrogen (bubble 15 min) and the resulting solution stirred at room temperature for 5 h. The mixture was poured into water (1200 mL) and extracted with EtOAc (3 x 300 mL). The combined organics were then washed with water (2 x 500 mL), sat. NaCl (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under vacuum. Residue was purified by MPLC (Horizon Biotage 2x Flash 65i) eluting with a gradient of 0-30% ethyl acetate in hexane to give 41g (84%) as a dark red oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.11-8.04 (m, 2H), 7.94-8.01 (m, 1H), 7.38-7.21 (m, 8H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.77-4.59 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (t, *J* = 7.1 Hz, *H* = 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), -0.10 (s, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 589.3 (MH)⁺, 611.2 (MNa)⁺.

Step G: 4-methoxybenzyl [(1R)-1-[(R)-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]-5-(4-nitrophenyl)-4-oxopentyl]carbamate



- To a solution of nitrophenyl acetylene (from Step F, 41 g, 65.5 mmol) in DMF (40 ml) was added pyrrolidine (14 mL, 196.5 mmol) and the resulting mixture heated at 80°C for 3 h. The mixture was cooled to room temperature and a 10% solution of acetic acid in water (110 ml) was added, and the resulting solution stirred at room temperature for another 3 h. The mixture was poured into water (300ml) and extracted with EtOAc (3 x 250 ml); combined EtOAc layers were washed with water (2 x 250ml), sat. NaCl (100ml), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by Horizon Flash 75 eluting with a gradient rising from 100% Hexanes to 50% EtOAc in Hexanes to give 34 g (81%) as a dark orange oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.17-8.14 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 9H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 3Hz, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71-3.77 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

Step H: (2R, 5S)-2-[(R)-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine
(2R, 5R)-2-[(R)-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine



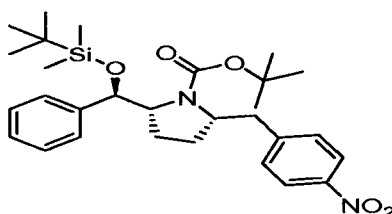
- To a solution of MOZ protected ketone amine (from Step G, 34 g, 56 mmol) in DCM (350ml) was added TFA (256ml) and the resulting mixture stirred at room temperature for 1.5 h. The solution was evaporated under vacuum and residue partitioned between DCM and sat. NaHCO₃. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The residue was dissolved in MeOH (750 ml) and cooled to 0°C via ice/water bath. Sodium cyanoborohydride (21.2 g, 337 mmol) was then added and the resulting mixture was stirred overnight to allow to warm to room temperature. The mixture was quenched by addition of water and the organics removed under vacuum. The aqueous layer was then extracted with EtOAc (x2) and the combined EtOAc layers washed with sat. NaCl, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica (eluent: gradient

rising from 100% Hexanes to 35% EtOAc in Hexanes) to give 16.4 g (63.4%) of the first isomer, (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine, and 3.1 g (12%) of the second isomer (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine.

5 Isomer 1: LC-MS: *m/z* (ES) 427.3 (MH)⁺

Isomer 2: LC-MS: *m/z* (ES) 427.3 (MH)⁺

Step I: *Tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine-1-carboxylate

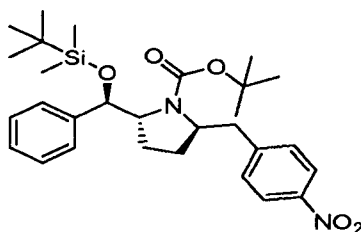


10

To a solution of *tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine-1-carboxylate (12 g, 42.5 mmol) in anhydrous THF was added Boc anhydride (9.3 g, 42.5 mmol) followed by TEA (17.76 mL, 127.4 mmol) and the resulting solution stirred at room temperature under nitrogen atmosphere for 2 h. The mixture was washed with water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL). The organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified via Horizon Biotage MPLC (65i silica gel column) eluting with a gradient of 20-75% ethyl acetate in hexane to afford the desired product. LC-MS: *m/z* (ES) 527.3 (MH)⁺, 549.2 (MNa)⁺.

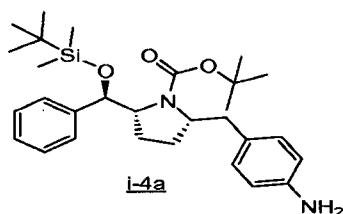
20

Step J: *Tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine-1-carboxylate



25 Prepared in the same manner as Step I but replacing the *cis* pyrrolidine isomer with the *trans* isomer, (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine. LC-MS: *m/z* (ES) 527.3 (MH)⁺, 549.2 (MNa)⁺.

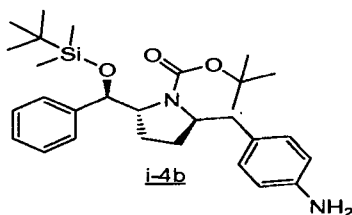
Step K: *Tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-4a):



A 500 mL parr shaker flask was charged with 10% Pd/c (4.75 g) and to this was added 100 mL of methanol to cover the catalyst. A solution of the nitro intermediate from Step I (8.5 g, 18.5 mmol) in methanol (80 mL) was then added to the suspension, followed by 15.4 mL of 1.0 M hydrogen chloride in methanol solution. The reaction vessel was set under 50 PSI hydrogen gas and the mixture agitated overnight. An aliquot was taken and analyzed through the LC-MS which showed complete reaction.

The catalyst was filtered off using celite and washed with methanol (2 x 100 mL). The filtrate was concentrated to dryness and the product was purified via Horizon MPLC (65i silica column) eluting with a gradient rising from 0% to 30% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (6.2g, 72%). m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.38-7.29 (m, 5H), 6.76-6.68 (m, 2H), 6.55-6.50 (m, 2H), 5.52-5.49 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 2H), 2.74 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.44 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.92 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 0.13 (br d, J = 14.0 Hz, 3H), -0.05 (s, 3H).

Step L: *Tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-4b)

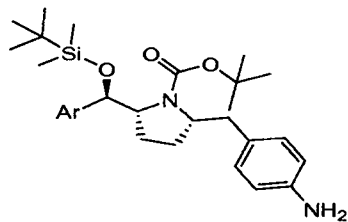


Prepared in the same manner as Step K but replacing the cis pyrrolidine isomer with the trans isomer, *Tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine-1-carboxylate. m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.41-7.30 (m, 5H), 6.73-6.67 (m, 2H), 6.56-6.50 (m, 2H), 5.52-5.48 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.72 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.44 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.14 (br d, J = 13.7 Hz, 3H), 0.10 (s, 3H).



The following intermediates were prepared from the appropriate starting materials using the procedures described above for intermediate i-4a.

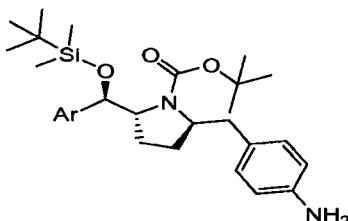
TABLE 1



Intermediate	Ar	Calc. Mass	MS (e/z) (MH) ⁺
i-4c		514.30	515.30
i-4d		514.30	515.30
i-4e		532.30	533.30
i-4f		532.30	533.30

The following intermediates were prepared from the appropriate starting materials using the procedures described above for intermediate i-4b.

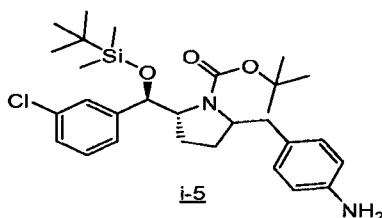
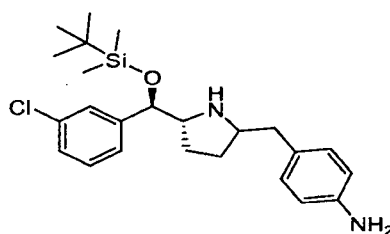
TABLE 2



Intermediate	Ar	Calc. Mass	MS (e/z) (MH) ⁺
i-4g		514.30	515.30
i-4h		514.30	515.30

INTERMEDIATE 5

Tert-butyl(5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy]

(3-chlorophenyl)methylpyrrolidine-1-carboxylate (i-5)Step A: 4-((5R)-5-[(R)-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy){(3-chlorophenyl)methyl}pyrrolidin-2-yl]methyl)aniline

5

To a solution of 100 mg (0.15 mmol) of benzyl{4-[(3*E*, 5*R*, 6*R*)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino-6-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-(3-chlorophenyl)-2-oxohex-3-en-1-yl]phenyl}carbamate (from Step A, i-3) in 8 mL ethyl acetate was added 10% palladium on carbon and the suspension was set under hydrogen atmosphere via a balloon of hydrogen gas. The reaction was stirred under hydrogen for 8 h at room temperature. The catalyst was filtered off using a Gilmen 0.45 μ M PTFE syringe filter and washed with ethyl acetate (4 x 2 mL). The filtrate was concentrated to dryness under vacuum and the residue purified by preparative plate (1000 μ M) eluting with 5% methanol in dichloromethane to afford the title compound (33 mg, 51%). *m/z* (ES) 430, 432 (M, M+2)⁺.

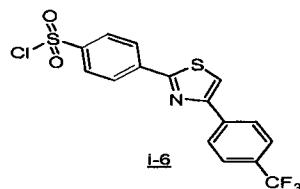
15

Step B: *Tert*-butyl(5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}{(3-chlorophenyl)methyl}pyrrolidine-carboxylate (i-5)

To a solution of 33 mg (0.07 mmol) of 4-((5*R*)-5-[(R)-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy){(3-chlorophenyl)methyl}pyrrolidin-2-yl]methyl)aniline in 1 mL of anhydrous THF (from Step A) was added *tert*-butyl carbonate (15.3 mg, 0.07 mmol), followed by TEA (13 μ L, 0.07 mmol) and the resulting solution stirred at room temperature under nitrogen atmosphere overnight. The reaction mixture was put directly on a preparative plate (500 μ M) and eluted with 30% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (25 mg, 78%). *m/z* (ES) 530, 532 (M, M+2)⁺, 430, 432 (M-Boc, M-Boc+2)⁺.

25

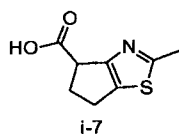
INTERMEDIATE 64-{4-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}benzenesulfonyl chloride (i-6)



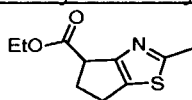
Intermediate 6 can be prepared according to published procedures, for example, Ikemoto et al., *Tetrahedron* 2003, 59, 1317-1325.

5 INTERMEDIATE 7

2-Methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylic acid (i-7)



Step A: Ethyl 2-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylate



- 10 To a solution of ethyl 2-oxocyclopentane-2-carboxylate (56 g, 359 mmol) in chloroform (500 mL) cooled at 0°C was added bromine (18.5 mL, 359 mmol) over ~20 min. After complete addition mixture allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Nitrogen gas bubbled through mixture for 90 min to remove most of HBr. Washed with water (500 mL), sat. NaHCO₃ (250 mL), sat. NaCl (200 mL), dried over MgSO₄, filtered and
- 15 evaporated. Residue dissolved in EtOH (500 mL) and thioacetamide (26.9 g, 359 mmol) added, mixture stirred at room temperature for 1 h then at reflux overnight. The mixture was cooled and evaporated, and the residue partitioned between DCM and sat. NaHCO₃, organic layer washed with sat. NaCl, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The Residue purified by MPLC (Biotage Horizon: 2 x FLASH 65i) eluent: 100% Hexanes (450 mL), gradient rising from 100%
- 20 Hexanes to 25% EtOAc in Hexanes (1400 mL), then 25% EtOAc in Hexanes to give the title compound (32 g, 42%) as a dark oil. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.0Hz, 3H).

Step B: 2-Methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylic acid (i-7)

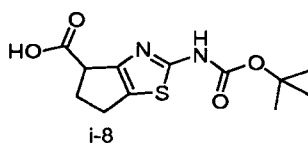
- 25 To a solution of 31.5 g (149 mmol) of ethyl 2-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylate in THF (450 mL) and methanol (100 mL) (from step A) was added a solution of lithium hydroxide (149 mL of a 1M solution, 149 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 3 h. Organics removed by evaporation and aqueous residue extracted with Et₂O (2 x 250 mL) and acidified to pH 3 by the addition of 1 M HCl

(~170 mL) and saturated with solid NaCl. Extracted with DCM (3 x 250 mL), combined DCM layers dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Extracted with DCM (3 x 250 mL), combined DCM layers dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Residue triturated with acetonitrile, filtered and dried to give the title compound (7.1 g, 26%) as an off white solid.

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.75 (br s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.90-2.66 (m, 6H).

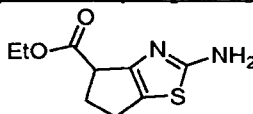
INTERMEDIATE 8

2-[(Tert-butoxycarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylic acid (i-8)



10

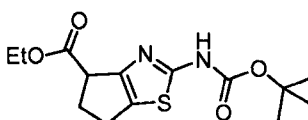
Step A: Ethyl 2-amino-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylate



Prepared in the same manner as intermediate (i-7) replacing the thioacetamide in Step A with thiourea. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.30 (br s, 2H), 4.21 (q, J = 7.0, 2H), 3.81 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.0, 3H).

15

Step B: Ethyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylate



20

To a solution of 230 mg (1.08 mmol) of ethyl 2-amino-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylate in dichloromethane (5 mL) (from step A) was added di-tert butyldicarbonate (236 mg, 1.08 mmol), triethylamine (0.15 mL, 1.08 mmol) and DMAP (13 mg, 0.11 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 h. Mixture washed with 1N HCl (10 mL), sat. NaCl (5 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated.

25

Residue purified by MPLC (Biotage Horizon: FLASH 25+S) eluent: 100% Hexanes (100 mL), gradient 0-15% EtOAc in Hexanes (900 mL) then 15% EtOAc in Hexanes (500 mL) to give the title compound (160 mg, 47%) as a white foam. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.23 (br s, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

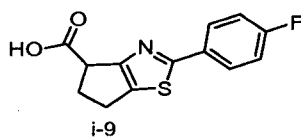
30

Step C: 2-[(Tert-butoxycarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylic acid (i-8)

98

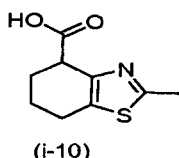
Prepared from ethyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylate (from step B) using a procedure analogous to that found in intermediate (i-7) step B. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.96 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 1.55 (s, 9H).

5

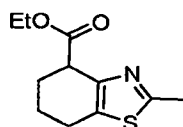
INTERMEDIATE 92-(4-Fluorophenyl)-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylic acid (i-9)

Prepared using procedures analogous to those found in intermediate 7 (i-7) replacing thioacetamide with 4-fluorothiobenzamide in step A. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.90 (m, 2H), 7.29 (t, J = 8.7, 2H), 3.81 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H).

10

INTERMEDIATE 102-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole-4-carboxylic acid (i-10)

15

Step A: Ethyl 2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole-4-carboxylate

To a solution of ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate (15 g, 88 mmol) in anhydrous diethyl ether (40 mL) cooled at 0°C was added bromine (4.5 mL, 88 mmol) dropwise over 15mins. After complete addition mixture allowed to warm to room temp over 90 min. Mixture diluted with EtOAc (100 mL) and washed with sat. NaHCO₃, sat. NaCl, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Residue taken up in ethanol (100mL) and thioacetamide (6.6 g, 88 mmol) added. Mixture stirred at room temp for 1 h then at reflux overnight. Mixture evaporated and residue partitioned between sat. NaHCO₃ and DCM. Organic layer dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Residue purified by MPLC (Biotage Horizon: FLASH 65i) eluent: 100% Hexanes (500 mL), gradient 0 to 25% EtOAc in Hexanes (1200 mL) then 25% EtOAc in Hexanes (1200 mL) to give the title compound (6.14 g, 31%) as a pale orange oil. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.22 (q, J = 7.1, 2H), 3.84 (t, J = 5.5, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.1, 3H).

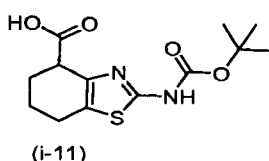
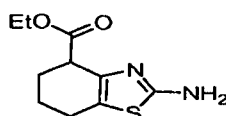
20

25

30

Step B: 2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole-4-carboxylic acid (i-10)

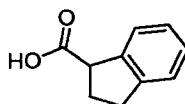
Prepared from ethyl 2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole-4-carboxylate (from step A) according to the procedure outlined in intermediate (i-7) step B. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.26 (br s, 1H), 3.81 (q, J = 7.3 and 5.9, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.82 (m, 1H).

INTERMEDIATE 112-[(*Tert*-butoxycarbonyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole-4-carboxylic acid (i-11)**Step A:** Ethyl 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole-4-carboxylate

Prepared according to the procedures outlined in intermediate 10 (i-10) step A replacing thioacetamide with thiourea. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.28 (br s, 2H), 4.11 (q, J = 7.3, 2H), 3.71 (t, J = 5.0, 1H), 2.57-2.39 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.3, 3H).

Step B: 2-[(*Tert*-butoxycarbonyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole-4-carboxylic acid (i-11)

Prepared from ethyl 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole-4-carboxylate (from step A) according to the procedures outlined in intermediate 8 (i-8) steps B and C. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.70 (t, J = 5.2, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.55 (s, 9H).

INTERMEDIATE 12Indan-1-carboxylic acid (i-12)

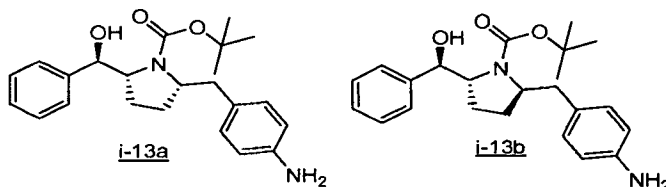
Prepared according to the literature procedure Journal of Organic Chemistry (2000), 65(4), 1132-1138.

INTERMEDIATE 13a AND INTERMEDIATE 13b*Tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]

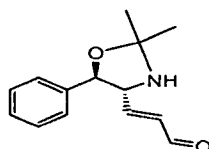
pyrrolidine-1-carboxylate (i-13a);

Tert-butyl (2*R*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]

pyrrolidine-1-carboxylate (i-13b)



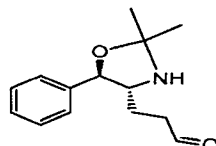
- 5 Step A: Tert-butyl (4*R*, 5*R*)-2, 2-dimethyl-4-[(1*E*)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-5-phenyl-1, 3-oxazolidine-3-carboxylate



- To a solution of *tert*-butyl (4*S*, 5*R*)-4-formyl-2, 2-dimethyl-5-phenyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate (20.9, 89.1 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL) was added (triphenylphosphoranylidene) acetaldehyde (27.1 g, 89.1 mmol) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 40 h. After removal of 1/3 of the solvent, hexanes was generously added and the resulting solid was filtered off. Flash chromatography on a Biotage Horizon® system (silica gel, 0 to 20% ethyl acetate in hexanes gradient then 20% ethyl acetate in hexanes) gave 16.3 g (72%) of the title compound as a yellow oil. LC/MS 354.3 (M+23).

15

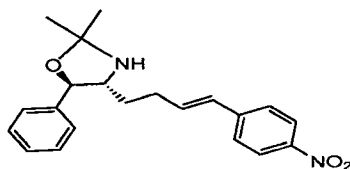
- Step B: Tert-butyl (4*R*, 5*R*)-2, 2-dimethyl-4-(3-oxopropyl)-5-phenyl-1, 3-oxazolidine-3-carboxylate



- To a solution of *tert*-butyl (4*R*, 5*R*)-2,2-dimethyl-4-[(1*E*)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-5-phenyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate (19.6 g, 59.1 mmol) (from Step A) in acetone (150 mL) was added 1.9 g of 10% Pd/C and the resulting suspension was stirred under a hydrogen balloon at ambient temperature for 24 h. The solid was filtered off on celite and the filtrate concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Horizon® system (silica gel, 0 to 20% ethyl acetate in hexanes gradient then 20% ethyl acetate in hexanes) to afford 11.5 g (58%) of the title compound as a colorless oil. LC/MS 356.3 (M+23).

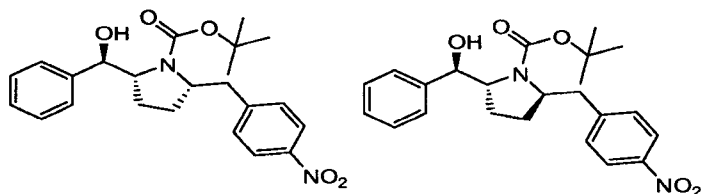
25

- Step C: Tert-butyl (4*R*, 5*R*)-2, 2-dimethyl-4-[(3*E*)-4-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-yl]-5-phenyl-1, 3-oxazolidine-3-carboxylate and *tert*-butyl (4*R*, 5*R*)-2, 2-dimethyl-4-[(3*Z*)-4-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-yl]-5-phenyl-1, 3-oxazolidine-3-carboxylate



To a solution of *tert*-butyl (4*R*, 5*R*)-2, 2-dimethyl-4-(3-oxopropyl)-5-phenyl-1, 3-oxazolidine-3-carboxylate (10.0 g, 30.0 mmol) from Step B in CH₂Cl₂ (200 mL) was added (4-nitrobenzyl)triphenyl-phosphonium bromide (21.5g, 45.0 mmol) followed by Et₃N (8.36 mL, 60.0 mmol). The red reaction mixture was stirred at ambient temperature for 48 h. Hexane (200 mL) was poured into the reaction mixture and the solid was filtered off. Flash chromatography on a Biotage Horizon® system (silica gel, 0 to 10% ethyl acetate in hexanes gradient then 10% ethyl acetate in hexanes) afforded 10.7 g (79%) of the title compounds (*cis trans* mixture) as pale yellow foam. LC/MS 475.4 (M+23).

Step D: *Tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine-1-carboxylate and *tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine-1-carboxylate



To a solution of the above *cis/trans* mixture (7.86 g, 17.4 mmol) from Step C in ethyl acetate (100 mL) was added 50 mL of 2N HCl solution and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 2 h then heated to 45°C for 3 h. The volatiles were removed under reduced pressure. The resulting white solid was dissolved in *N*, *N*-dimethylformamide (100 mL) and 15.1 mL (86.7 mmol) of *i*Pr₂Net was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 7 h. Di-*tert*-butyl dicarbonate (4.55 g, 20.8 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight. Water (200 mL) was added and it was extracted with ethyl acetate (200 mL x 3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on a Biotage Horizon® system (silica gel, 0 to 30% ethyl acetate in hexanes gradient) to afford 1.61 g (22%) of the title compounds *tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine-1-carboxylate (*cis*) and 3.9 g (54%) of *tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine-1-carboxylate (*trans*). LC/MS 435.4 (M+23).

Step E: *Tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-13a)

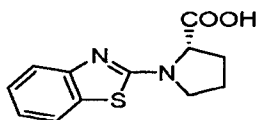
To a solution of the above (*cis*) *tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine-1-carboxylate (1.51 g, 3.66 mmol) from Step D in ethanol (20 mL) was added 0.15 g of 10% Pd/C and the resulting suspension was stirred under a hydrogen balloon at ambient temperature for 5 h. Filtration through celite and removal of the solvent gave 1.40 g (100%) of the title compound as white foam which was used without further purification. LC/MS 405.3 (M+23).

Step F: *Tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-13b)

To a solution of (*trans*) *tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidine-1-carboxylate (3.90 g, 9.46 mmol) from Step D in ethanol (40 mL) was added 0.4 g of 10% Pd/C and the resulting suspension was stirred under a hydrogen balloon at ambient temperature for 6 h. The solid was filtered off through celite. After removal of the solvent, flash chromatography on a Biotage Horizon® system (silica gel, 0 to 30% ethyl acetate in hexanes gradient then 30% ethyl acetate in hexanes) afforded 2.30 g (64%) of the title compound as a white foam. LC/MS 405.3 (M+23).

INTERMEDIATE 14

(2*S*)-1-(1,3-benzothiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid (i-14):



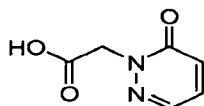
To a solution of 28 mg (0.24 mmol) of L-Proline in N, N-dimethylformamide (3 mL) at ambient temperature was added 51 mg (0.24 mmol) of 2-bromobenzothiazole, 100 mg (0.72 mmol) of potassium carbonate, and 6 mg (0.03 mmol) of copper iodide. The reaction mixture was stirred at 100°C overnight. It was then filtered and purified by reverse-phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-60% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/0.1% trifluoroacetic acid in water gradient). The pure fractions were lyophilized overnight to give 35 mg 60% of the title compound as a light brown solid. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.48 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.52-3.61 (m, 2 H), 2.37 (m, 1 H), 2.01-2.11 (m, 3 H). LC/MS 249.3 (M+1)

INTERMEDIATES 15-22

The following N-substituted L-proline intermediates were prepared from the appropriate starting materials using the procedures described above and procedures known in the art.

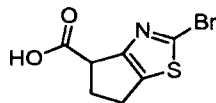
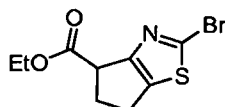
TABLE 3:

INTERMEDIATE	STRUCTURE	CALC. MASS	MS (E/Z) (MH) ⁺
i-15		260.12	260.76(M) 262.66(M+2)
i-16		221.25	222.40
i-17		225.67	225.42 (M) 227.06 (M+2)
i-18		270.12	269.98 (M) 271.92 (M+2)
i-19		317.12	317.92
i-20		248.30	249.30
i-21		198.24	199.15
i-22		270.12	269.90 (M) 271.96 (M+2)

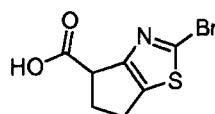
INTERMEDIATE 23(6-Oxopyridazin-1(6H)-yl)acetic acid (i-23)

- 5 To a solution of 3-chloro-6-oxopyridazin-1(6H)-yl)acetic acid (1g, 5.30 mmol, ChemBridge) in 40 mL methanol was added 100 mg 10% palladium on carbon and the resulting suspension was set under hydrogen atmosphere and stirred vigorously for four h at room temperature. The catalyst was filter off via Gilmen 0.45 μ M PFTE syringe filter and the filtrate concentrated under vacuum. The residue was used without any further purification. ¹H NMR
- 10 (D₂O): δ 9.07 (dd, J = 1.6, 3.9 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 4.1, 9.4 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 1.6, 9.3 Hz, 1 H), 4.97 (s, 2H). LC/MS 155.09 (M+1)

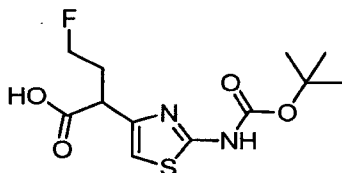
31

INTERMEDIATE 24Preparation of 2-bromo-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[d][1,3]thiazole-4-carboxylic acid (i-24)5 Step A: Ethyl 2-bromo-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[d][1,3]thiazole-4-carboxylate

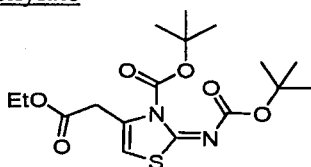
To a solution *tert*-butyl nitrite (4.2 mL, 35.3 mmol) and copper(II) bromide (6.3 g, 28.3 mmol) in acetonitrile (100 mL) was added portionwise ethyl 2-amino-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylate (5g, 23.6 mmol). Once the addition was complete the mixture stirred at room temperature for 3 h. Mixture poured into 2 M HCl (600 mL) and extracted with EtOAc (3 x 200 mL), combined EtOAc layers washed with 1 M HCl (500 mL), water (250 mL), sat. NaHCO₃ (200 mL), sat. NaCl (150 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Residue purified by MPLC (Biotage Horizon: FLASH 40 M) eluent: 100% hexanes (100 mL), gradient rising from 100% Hexanes to 25% EtOAc in Hexanes (750 mL), then 25% EtOAc in Hexanes (700 mL) to give 1.87 g (29%) as a light orange oil. ¹H NMR (500MHz CDCl₃) δ : 4.22 (q, J = 7.1, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.77 (q, J = 7.3, 2H), 1.31 (t, J = 7.1, 3H).

15 Step B: 2-Bromo-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[d][1,3]thiazole-4-carboxylic acid

20 A solution of the product from step A (4.92 g, 17.82 mmol) was dissolved in methanol (20 mL) and added dropwise to a mixture of 5 N NaOH (4.25 mL, 21.25 mmol), water (16 mL) and methanol (30 mL). After addition was complete the mixture was stirred for 2 h. The methanol was removed by evaporation and the pH of the remaining aqueous was adjusted to ~2.5 with conc. HCl. The mixture was saturated with solid NaCl and extracted with EtOAc (x3); combined EtOAc layers washed with sat. NaCl, dried over Na₂SO₄ and treated with activated charcoal overnight. The filtered mixture was evaporated. The residue was triturated with EtOAc, and the solid filtered to give 1.94 g of the desired product. The mother liquors were evaporated and purified by MPLC using a gradient rising from 100% Hexanes to 100% EtOAc in Hexanes to give a further 0.82 g of the title product (2.76 g in total, 62%) as an off white solid. ¹H NMR (500MHz CDCl₃) δ : 4.04 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 2H).

INTERMEDIATE 25Preparation of 2-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazole-4-yl}-4-fluorobutanoic acid (i-25)

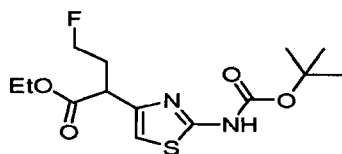
- 5 Step A: *Tert*-butyl (2*E*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)imino]-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1,3-thiazole-3(2*H*)-carboxylate



- To a solution of ethyl 2-amino thiazole-4-acetate (8 g, 43 mmol) in DCM (75 mL) was added di-*tert*-butyldicarbonate (20.63 g, 95 mmol), Hunig's Base (16.51 mL, 95 mmol) and DMAP (1.57 g, 12.89 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature overnight. The mixture was washed with water, sat. NaCl, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by MPLC employing a gradient rising from 100% Hexanes to 50% EtOAc in Hexanes to give the title compound 12.5 g (75%) as a white solid. ¹H NMR (500MHz CDCl₃) δ: 7.02 (s, 1H), 4.17 (q, J = 7.3, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.51 (s, 18H), 1.25 (t, J = 7.3, 3H).

15

- Step B: Ethyl 2-(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl)-4-fluorobutanoate



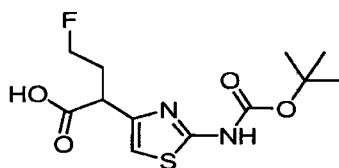
- To a solution of the product from step A (7.5 g, 19.4 mmol) in anhydrous THF (100 mL) cooled at -78°C was added butyl lithium (8.54 mL of a 2.5 M soln, 21.35 mmol), followed by 1-iodo-2-fluoroethane (6.75 g, 38.8 mmol) and the mixture stirred at -78°C for 1 h then allowed to warm to room temperature. A 10% w/w solution of citric acid (21 mL) was added and the resulting mixture stirred at room temperature overnight. The mixture was evaporated to remove THF and diluted with water (100 mL) and extracted with EtOAc (x3). The combined EtOAc layers were washed with water, sat. NaCl, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Residue purified by MPLC eluent: gradient rising from 100% Hexanes to 25% EtOAc in Hexanes. Further purification by PREP-HPLC on a C18 column employing a gradient rising from 100% water to 95% acetonitrile in water +0.05% TFA gave the title compound 500 mg (7%). ¹H NMR (500MHz CDCl₃) δ: 8.22 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.32-4.57 (m, 2H), 4.12-

25

32

4.25 (m, 2H), 3.95 (t, J = 7.5, 1H), 2.40- 2.52 (m, 1H), 2.18-2.31 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.1, 3H).

Step C: 2-{2-[(*Tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazole-4-yl}-4-fluorobutanoic acid



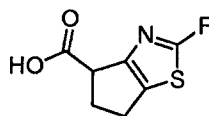
5

To a solution of the product from step B (100 mg, 0.3 mmol) in a mixture of THF (1 mL) and methanol (0.3 mL) was added a solution of lithium hydroxide (0.3 mL of a 1 M soln, 0.3 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 90 min. 1N HCl (0.3 mL, 0.3 mmol) was added and the mixture evaporated to dryness. The resulting crude product was used immediately without purification.

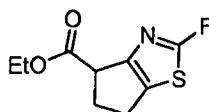
10

INTERMEDIATE 26

Preparation of 2-fluoro-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[d][1,3]-thiazole-4-carboxylic acid (i-26)



15 Step A: Ethyl 2-fluoro-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[d]thiazole-4-carboxylate

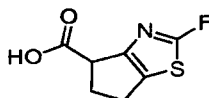


Ethyl 2-amino-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylate [From Step A, Intermediate 8] (2 g, 9.4 mmol) was dissolved in fluoroboric acid (5.17 g, 28.3 mmol) and the mixture cooled to the point just above it freezes (~5°C). Nitrosonium tetrafluoroborate (1.1 g, 9.4 mmol) added portionwise and mixture stirred at 0°C for 20 mins. Diethyl ether (60 mL) added and mixture stirred at -50°C for 30 min. Filtered and the solid washed with diethyl ether and air dried. The solid was taken up in toluene (70 mL) and warmed to 90°C for 30 min. The mixture was cooled and evaporated, and the crude residue purified by MPLC (eluent: gradient rising from 100% Hexanes to 40% EtOAc in Hexanes) to give the title compound 390 mg (19%) as a yellow oil. ¹H NMR (500MHz CDCl₃) δ: 4.22 (q, J = 7.1, 2H), 3.93 (dd, J = 7.0 and 5.0, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1, 3H).

20

25

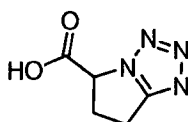
Step B: 2-Fluor-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[d][1,3]-thiazole-4-carboxylic acid



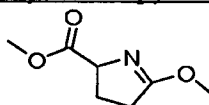
To a solution of the product from step A (100 mg, 0.456 mmol) in a mixture of THF (1.5 mL) and methanol (0.5 mL) was added a solution of lithium hydroxide (0.558 mL of a 1 M soln, 0.588 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 90 mins. 1N HCl (0.558 mL, 0.558 mmol) was added and the mixture evaporated to dryness. The resulting crude product was used immediately without purification.

INTERMEDIATE 27

Preparation of 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-d]tetrazole-5-carboxylic acid (i-27)



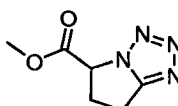
10 Step A: Methyl 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate



Methyl 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate was prepared using the method as described in Reference: Wick, A., Bartlett, P. and Dolphin, D; Helvetica Chimica Vol. 54 Fasc. 2 (1971).

15

Step B: Methyl 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-d]tetrazole-5-carboxylate

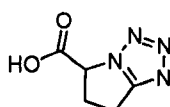


To a solution of starting methyl 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate (900 mg, 6.04 mmol) in 4 mL of acetic acid was added sodium azide (975 mg, 12.08 mmol) and the resulting suspension heat to 60°C and stirred vigorously for 48 h. The solution was cooled to room temperature and diluted with 35 mL of ethyl ether. Solid potassium carbonate was added to the solution which was stirred at room temperature for 20 min. The solids were filtered off via fritted funnel, washed with cool ethyl ether and concentrated under vacuum. Solid precipitated during concentration and was filtered off after concentrating to one-fifth volume. The solids were washed once with cold ether (3 mL) and dried under high vacuum overnight to afford the title compound (308 mg, 31%). LC-MS: m/z (ES) = 169 (MH)⁺.

20

25

Step C: 6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-d]tetrazole-5-carboxylic acid

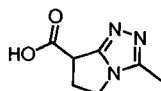


33

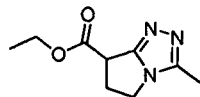
To a solution of methyl 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-d]tetrazole-5-carboxylate (300 mg, 1.78 mmol) in THF/water/MeOH was added LiOH (214 mg, 8.92 mmol) and the resulting solution was heated via oil bath to 60°C for 16 h. (Round bottom was equipped with a condenser.) The solution was cooled to room temperature and concentrated to remove organic solvents. The aqueous layer was then acidified to pH of ~5 using 2N HCl. The mixture was concentrated to dryness under vacuum, azeotroping with toluene (2 x 20 mL) to make sure all water was removed. The material was used without further purification with Lithium chloride as a by-product. LC-MS: m/z (ES) = 155 (MH)⁺.

10 INTERMEDIATE 28

Preparation of 3-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole-7-carboxylic acid (i-28)



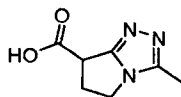
Step A: Ethyl 3-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]-triazole-7-carboxylate



15 Ref: Lawson, Edward C, etc., Tet. Lett. 41 (2000) p. 4533-4536

Dissolved commercially available ethyl 2-oxopyrrolidine-3-carboxylate (2.50 g, 15.91 mmol) in 30 mL dichloromethane in 50 mL round bottom flask. To this solution was added trimethyloxonium tetrafluoroborate (2.59 g, 17.5 mmol) as a solid and rinsed with 20 mL dichloromethane. The resulting mixture was stirred at room temperature for two h and LC/MS indicated that the intermediate methyl 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole-4-carboxylate had formed. At this point, acetohydrazide (1.18 g, 15.91 mmol) was introduced as a solid to the mixture and the resulting solution was stirred at room temperature for 3 h. The solution was then concentrated under vacuum to remove all dichloromethane and the residue was then taken up in 100 mL n-butanol which was heated to reflux in an oil bath set at 120°C overnight. The solution was cooled to room temperature and concentrated under vacuum. The residue was purified via sixteen 1500 μ m silica gel preparative plates eluting with 90:10 dichloromethane: methanol solvent system. The product was extracted from the silica gel using 85:15 dichloromethane:methanol which afforded the title compound (454 mg, 11%). ¹H NMR (500MHz DMSO-d₆) δ : 4.16-4.06 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.55 (dt, J = 6.7, 13.9 Hz, 2H), 1.32 (dt, J = 6.7, 14.0 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) = 196 (MH)⁺.

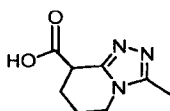
Step B: 3-Methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole-7-carboxylic acid



To a solution of ethyl 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole-7-carboxylic acid (400 mg, 2.05 mmol) in THF/water/MeOH was added LiOH (250 mg, 10.25 mmol) and the resulting solution was heated via oil bath to 60°C for 16 h. (Round bottom was equipped with a condenser.) The solution was cooled to room temperature and concentrated to remove organic solvents. The aqueous layer was then acidified to pH of ~5 using 2N HCl. The mixture was concentrated to dryness under vacuum, azeotroping with toluene (2 x 20 mL) to make sure all water was removed. The material was used without further purification with lithium chloride as a by-product. LC-MS: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 29

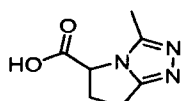
Preparation of 3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-8-carboxylic acid. (i-29)



Prepared using procedures analogous to those found in intermediate 28 (i-28) above replacing ethyl 2-oxopyrrolidine-3-carboxylate with ethyl 2-oxopiperidine-3-carboxylate. LC-MS: m/z (ES) = 182 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 30

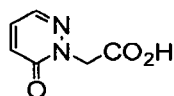
Preparation of 3-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole-5-carboxylic acid (i-30)



Prepared using procedures analogous to those found in intermediate 28 (i-28) above replacing ethyl 2-oxopyrrolidine-3-carboxylate with methyl 5-oxopyrrolidine-2-carboxylate. LC-MS: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 31

Preparation of [6-oxopyridazin-1(6H)-yl]acetic acid (i-31)



To 3-chloro-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]acetic acid (1.00 g, 5.30 mmol) in methanol (40 mL) was added 100 mg of 10% Pd/C. After the reaction mixture was stirred at ambient temperature under a H₂ balloon for 1 h, the Pd was filtered off through celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0.1%

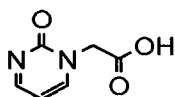
37

trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient). Removal of the volatiles *in vacuo* afforded the title compound as a white crystalline. ^1H NMR (D_2O): δ 8.06 (dd, $J = 3.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 9.4, 3.9$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H). LC/MS 155.2 (M+1).

5

INTERMEDIATE 32

Preparation of [2-oxopyrimidin-1(2H)-yl]acetic acid (i-32)

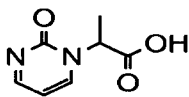


To 2-hydroxypyrimidine hydrochloride (1.00 g, 7.54 mmol) and chloroacetic acid (0.713 g, 7.54 mmol) was added 5 N sodium hydroxide solution (4.5 mL). The reaction mixture was heated at 105°C for 2 h. After cooled down to ambient temperature and neutralized with 2 M hydrochloric acid (3.8 mL), the title compound was collected by crystallization and filtration as a pale yellow solid. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 13.2 (s, 1H), 8.59 (dd, $J = 3.9, 3.0$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 6.4, 4.1$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H). LC/MS 155.2 (M+1).

15

INTERMEDIATE 33

Preparation of 2-[2-oxopyrimidin-1(2H)-yl]propanoic acid (i-33)

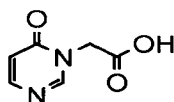


To 2-hydroxypyrimidine hydrochloride (1.27 g, 9.54 mmol) was added 5 N sodium hydroxide solution (5.7 mL) followed by (2S)-2-bromopropanoic acid (0.95 mL, 11 mmol). The reaction mixture was heated at 80°C for 4 h. After cooled down to ambient temperature, it was neutralized with 2N hydrochloric acid (4.8 mL) and then directly purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-50% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient). Removal of the volatiles *in vacuo* afforded the title compound as a white solid. LC/MS 169.1 (M+1).

25

INTERMEDIATE 34

Preparation of [6-oxopyrimidin-1(6H)-yl]acetic acid (i-34)



30

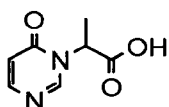
To pyrimidin-4(3H)-one (0.608 g, 6.33 mmol) was added 5 N sodium hydroxide solution (2.5 mL) followed by chloroacetic acid (0.598 g, 6.33 mmol). The reaction mixture was heated at 105°C for 2 h. After cooled down to ambient temperature, it was neutralized with 2 N hydrochloric acid (3.2 mL) and then directly purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac

C18; 0-40% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient). Removal of the volatiles *in vacuo* afforded the title compound as a white solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 13.2 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H). LC/MS 155.1 (M+1).

5

INTERMEDIATE 35

Preparation of 2-[6-oxopyrimidin-1(6*H*)-yl]propanoic acid (i-35)

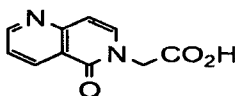


To pyrimidin-4(3*H*)-one (0.908 g, 9.45 mmol) was added 5 N sodium hydroxide solution (3.8 mL) followed by (2*R*)-2-bromopropanoic acid (0.95 mL, 11 mmol). The reaction mixture was heated at 85 °C for 1 h. After cooled down to ambient temperature, it was neutralized with 2 M hydrochloric acid (5.2 mL) and then directly purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient). Removal of the volatiles *in vacuo* afforded the title compound as a white solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 2.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.04 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 7.5 Hz, 3H). LC/MS 169.1 (M+1).

15

INTERMEDIATE 36

Preparation of [5-oxo-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]acetic acid (i-36)



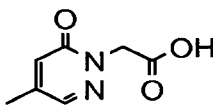
20

To 1,6-naphthyridin-5(6*H*)-one (0.625 g, 4.28 mmol) was added 5 M sodium hydroxide solution (1.7 mL) followed by chloroacetic acid (0.404 g, 4.28 mmol). The reaction mixture was heated at 100 °C for 2 h. After cooled down to ambient temperature and neutralized with 2 N hydrochloric acid (2.1 mL), the title compound was collected by filtration as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 13.1 (s, 1H), 8.94 (dd, J = 4.6, 1.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H). LC/MS 205.2 (M+1).

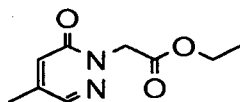
25

INTERMEDIATE 37

Preparation of [4-methyl-6-oxopyridazin-1(6*H*)-yl]acetic acid (i-37)

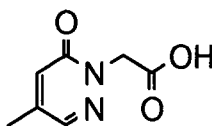


Step A: Ethyl [4-methyl-6-oxopyridazin-1(6*H*)-yl]acetate



5-Hydroxy-4-methylfuran-2(5H)-one (1.19 g, 10.4 mmol) and ethyl hydrazinoacetate hydrochloride (1.61 g, 10.4 mmol) in 95% ethanol (20 mL) was refluxed for 2 h. Removal of the solvent *in vacuo* followed by purification using a Biotage Horizon® system (0-50% ethyl acetate/ hexanes mixture) gave ethyl [4-methyl-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]acetate as a yellow crystalline. LC/MS 219.2 (M+23).

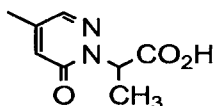
Step B: [4-Methyl-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]acetic acid



To ethyl [4-methyl-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]acetate (0.575 g, 2.93 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL), methanol (2 mL) and water (2 mL) was added 1 N lithium hydroxide solution (2.9 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 h. After neutralized with trifluoro acetic acid, the reaction mixture was directly purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-45% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient). The pure fractions were lyophilized overnight to yield the title compound. LC/MS 169.2 (M+1).

INTERMEDIATE 38

Preparation of 2-[4-methyl-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]propanoic acid (i-38)

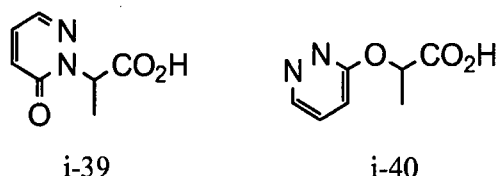


To ethyl [4-methyl-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]acetate (0.132 g, 0.673 mmol) in tetrahydrofuran (4 mL) at -78 °C was added 1M lithium hexamethyldisilazane solution (0.74 mL). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then was added methyl iodide (0.046 mL, 0.74 mmol). After being stirred at -78 °C for 2 h, the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature over 0.5 h. Removal of the volatiles *in vacuo* followed by purification using a Biotage Horizon® system (0-50% ethyl acetate/ hexanes mixture) gave ethyl 2-[4-methyl-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]propanoate as oil. To 88 mg (0.42 mmol) of the above oil in tetrahydrofuran (0.3 mL), water (0.2 mL) and methanol (0.2 mL) was added 5 N sodium hydroxide solution (0.2 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 h then neutralized with 2 N hydrochloric acid and purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient).

Removal of the volatiles *in vacuo* afforded the title compound as a white solid. LC/MS 183.2 (M+1).

INTERMEDIATES 39 and 40

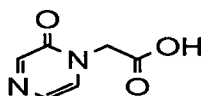
- 5 Preparation of 2-[6-oxopyridazin-1(6H)-yl]propanoic acid and 2-(pyridazin-3-yloxy)propanoic acid (i-39 and i-40)



- To 3(2H)-pyridazinone (1.19 g, 12.3 mmol) was added 5 N sodium hydroxide solution (4.9 mL) followed by (2S)-2-bromopropanoic acid (1.11 mL, 12.3 mmol). The reaction mixture was heated at 90°C for 1 h. After cooled down to ambient temperature, 2 M hydrochloric acid (6.2 mL) was added and the reaction mixture was directly purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient). The O-alkylation product 2-(pyridazin-3-yloxy)propanoic acid was eluted fast. The pure fractions were collected and the solvent was removed *in vacuo* afforded the two title compounds both as pale yellow solid. 2-[6-Oxopyridazin-1(6H)-yl]propanoic acid (i-39): ¹H NMR (D₂O): δ 8.07 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 1.64 (d, J = 7.3 Hz, 3H). 2-(pyridazin-3-yloxy)propanoic acid (i-40): ¹H NMR (D₂O): δ 9.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.45 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

INTERMEDIATE 41

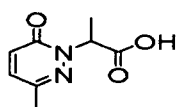
Preparation of [2-oxopyrazin-1(2H)-yl]acetic acid (i-41)



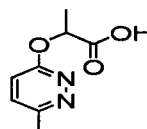
- 25 Pyrazin-2(1H)-one (0.333 g, 3.47 mmol) was added 5 N sodium hydroxide solution (2.1 mL) followed by chloroacetic acid (0.524 g, 5.54 mmol). The reaction mixture was heated at 100°C for 2 h. After cooled down to ambient temperature, 2 N hydrochloric acid (3.5 mL) was added and the reaction mixture was directly purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient). The pure fractions were lyophilized overnight to yield the title compound as a yellow solid. LC/MS 155.2 (M+1).

INTERMEDIATES 42 and 43

Preparation of 2-[3-methyl-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]propanoic acid and 2-[(6-methylpyridazin-3-yl)oxy]propanoic acid (i-42 and i-43)



i-42

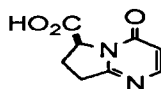


i-43

- 5 To 6-methylpyridazin-3(2H)-one (0.510 g, 4.63 mmol) was added 5 N sodium hydroxide solution (1.85 mL) followed by 2-bromopropanoic acid (0.709 g, 4.63 mmol). The reaction mixture was heated at 90 °C for 1 h. After cooled down to ambient temperature, 2 M hydrochloric acid (5.0 mL) was added and the reaction mixture was directly purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 8-20% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient). The O-alkylation product was eluted fast. The pure fractions were collected and lyophilized overnight to afford the two title compounds. LC/MS 183.2 (M+1). 2-[3-methyl-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]propanoic acid (i-42): ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.34 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.30 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.3 Hz, 3H). 2-[(6-methylpyridazin-3-yl)oxy]propanoic acid (i-43): ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.00 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

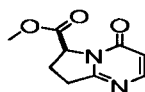
INTERMEDIATE 44

Preparation of [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-]pyrimidine-6-carboxylic acid (i-44)



20

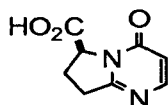
Step A: Methyl [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-]pyrimidine-6-carboxylate



- 25 Methyl (2S)-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate (4.19 g, 26.6 mmol) and 3-azatricyclo[4.2.1.0^{2,5}]non-7-en-4-one (2.4 g, 17.8 mmol) was heated at 110 °C overnight. Purification using a Biotage Horizon® system (0-100% ethyl acetate/hexanes mixture) gave the title compound methyl [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-]pyrimidine-6-carboxylate and intermediate methyl (7S)-9-oxo-3,8-diazatetracyclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{4,8}]tetradeca-3,12-diene-7-carboxylate. The intermediate was heated at 150 °C for 45 min to afford the title compound without further purification. LC/MS 195.2 (M+1).

30

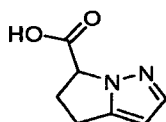
Step B: [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-]pyrimidine-6-carboxylic acid



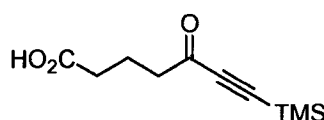
Methyl [6(S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-]pyrimidine-6-carboxylate (9.95 g, 51.2 mmol) in tetrahydrofuran (60 mL), methanol (40 mL) and a solution of lithium hydroxide (3.32g, 77 mmol) in water (40 mL) was stirred at ambient temperature for 1 h. 2 N hydrochloric acid (38.5 mL) was added to neutralize the reaction mixture which was then directly purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/0.1% trifluoroacetic acid in water gradient). The O-alkylation product was eluted fast. The pure fractions were collected and lyophilized overnight to afford the title compound as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.11 (m, 1H). LC/MS 181.2 (M+1).

INTERMEDIATE 45

5,6-Dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazole-6-carboxylic acid (i-45)

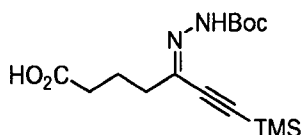


Step A: 7-(Trimethylsilyl)-5-oxohept-6-ynoic acid



This intermediate was prepared according to the procedure found in: Nayyar, N. K.; Hutchison, D. R.; Martinelli, M. J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 982.

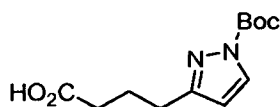
Step B: (5Z)-5-[(Tert-butoxycarbonyl)hydrazono]-7-(trimethylsilyl)hept-6-ynoic acid



To a stirred solution of 54.0 g (254 mmol) of 7-(trimethylsilyl)-5-oxohept-6-ynoic acid from step A above in 750 mL of IPA under an atmosphere of nitrogen was added 33.6 g (254 mmol) of *tert*-butyl carbazate. The reaction mixture was stirred for 4 h at ambient temperature then evaporated *in vacuo* to remove all volatiles. This afforded the title compound as a yellow gum which was used without further purification (77 g, 93%). LC-MS: m/z (ES) 327 (MH)⁺.

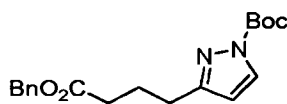
Step C: 4-[1-(Tert-butoxycarbonyl)-1H-pyrazol-3-yl]butanoic acid

32



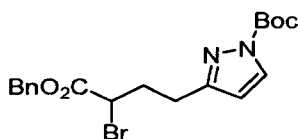
To a stirred solution of 77.0 g, (236 mmol) of (5Z)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)hydrazono]-7-(trimethylsilyl)hept-6-ynoic acid from step B above in 500 mL of THF was added 350 mL (350 mmol) of a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF over 30 min. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 48 h and then evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was diluted with 1L of a 5% aqueous acetic acid solution and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 350 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 100 mL), and brine (150 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with 3% acetic acid and 35% ethyl acetate in hexanes mixture to afford the title compound as yellow oil (60 g, quantitative yield). LC-MS: *m/z* (ES) 255 (MH)⁺.

Step D: *Tert*-butyl 3-[4-(benzyloxy)-4-oxobutyl]-1*H*-pyrazole-1-carboxylate



To a stirred solution of 60.0 g (236 mmol) of 4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]butanoic acid from step C above in 400 mL of DMF was added 48.9 g (354 mmol) of potassium carbonate followed by dropwise addition of 40.0 mL (300 mmol) of benzyl bromide. The resulting mixture was stirred for 24 h, quenched with water, and extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with 30% ethyl acetate in hexanes to afford the title compound as a yellow oil (55.6 g, 68.4%). LC-MS: *m/z* (ES) 345 (MH)⁺.

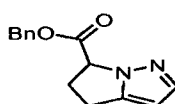
Step E: *Tert*-butyl 3-[4-(benzyloxy)-3-bromo-4-oxobutyl]-1*H*-pyrazole-1-carboxylate



To a stirred solution of 27.5 g (80.0 mmol) of *tert*-butyl 3-[4-(benzyloxy)-4-oxobutyl]-1*H*-pyrazole-1-carboxylate from step D above in 250 mL of anhydrous THF at -78°C under an atmosphere of nitrogen was added 88 mL (88 mmol) of a 1.0 M solution of sodium bis(trimethylsilyl)amide in anhydrous THF. The resulting dark yellow solution was stirred for 1 h at -78°C and then 12 mL (96 mmol) of chlorotrimethylsilane was added dropwise over 5 min. The resulting mixture was stirred for 25 min during which time the reaction became a light yellow color. Next, 16 g (88 mmol) of solid *N*-bromosuccinimide was added in one portion and

the resulting mixture was stirred for 3 h at -78°C followed by gradual warming to 0°C over 1 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness *in vacuo* to afford the title compound as a yellow gum. The crude product appears to be a 1:1 mixture of starting material and desired product by NMR and was used without further purification in the next step. LC-MS: m/z (ES) 424 (MH)⁺.

Step F: Benzyl 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazole-6-carboxylate



10

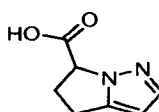
To a stirred solution of 16.9 g (40.0 mmol) of *tert*-butyl 3-[4-(benzyloxy)-3-bromo-4-oxobutyl]-1*H*-pyrazole-1-carboxylate from step E above in 50 mL of dichloromethane was added 50 mL of TFA. The resulting mixture was stirred for 2 h at ambient temperature then all volatiles were evaporated *in vacuo*. The residue was then diluted with 50 mL of toluene and evaporated again *in vacuo* to remove all residual TFA. The crude material was then dissolved in 125 mL of anhydrous acetone and 14.0 g (100 mmol) of solid potassium carbonate was slowly added over 15 min followed by 1.2 g (8.0 mmol) of sodium iodide. The resulting mixture was then heated at reflux for 16 h, cooled to room temperature and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was diluted with 100 mL of a saturated, aqueous ammonium chloride solution and then extracted with ethyl acetate (3x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 10-80% ethyl acetate in hexanes gradient to afford the title compound as a clear gum 6.2 g (64 % yield). LC-MS: m/z (ES) 243 (MH)⁺.

15

20

25

Step G: 5,6-Dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazole-6-carboxylic acid



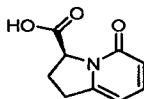
30

A 100 mL round bottom flask under an atmosphere of nitrogen was charged with 0.600 mg (0.560 mmol) of 10 weight percent palladium on activated carbon and wet with 10 mL of ethanol. Next, a solution of 6.0 g (0.025 mol) of benzyl 5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazole-6-carboxylate from step F above in 40 mL of ethanol was added and the mixture placed under 1 atmosphere of hydrogen. The reaction was stirred for 3 h then filtered through a pad of Celite®. The pad was washed with 20 mL of ethanol and the filtrate was evaporated *in vacuo* to afford the title compound as a colorless solid (3.7 g, quantitative yield). ¹H NMR (500

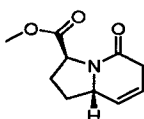
MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.90 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.87 (dd, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H). LC-MS: *m/z* (ES) 153 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 46

5 (3*S*)-5-Oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxylic acid (i-46)

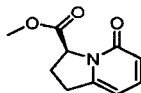


Step A: (3*S*,9*S*)-5-Oxo-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizine-3-carboxylic acid methyl ester



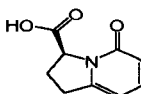
This intermediate was prepared according to the procedures found in: Hanessian, S.; Sailes, H.; Munro, A.; Therrien, E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7219 and Vaswani, R. G.; Chamberlin, R. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1661.

Step B: Methyl (3*S*)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxylate



15 To a stirred solution of 0.850 g (4.06 mmol) of (3*S*,9*S*)-5-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizine-3-carboxylic acid methyl ester from step A above in 50 mL of dichloromethane was added 6.30 g (72.5 mmol) of manganese(IV) oxide and the resulting mixture was stirred for 12 h at reflux. The reaction was cooled to ambient temperature, filtered through a pad of Celite®, and the solid was then washed with 100 mL of dichloromethane. The
20 filtrate was evaporated to dryness *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography eluting with 10-50% ethyl acetate in hexanes gradient to afford the title compound as a clear gum (0.47 g, 55 % yield). LC-MS: *m/z* (ES) 194 (MH)⁺.

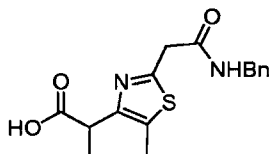
Step C: (3*S*)-5-Oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxylic acid



25 To a stirred solution of 0.200 mg (1.00 mmol) of methyl (3*S*)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxylate from step B above in 3 mL of THF was added 1.5 mL (1.5 mmol) of a 1.0 M aqueous LiOH solution. The resulting mixture was stirred for 2 h at ambient temperature then quenched with 2.0 mL (2.0 mmol) of a 1.0 M aqueous solution of hydrogen
30 chloride. All volatiles were evaporated *in vacuo* and the aqueous phase was extracted with a 30% IPA in chloroform mixture (3 x 5 mL). The combined extract were washed with brine,

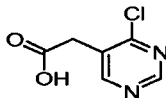
dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated *in vacuo* to afford the title compound as a white solid (0.17 g, 92%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.53 (dd, *J* = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 6.38-6.35 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H). LC-MS: *m/z* (ES) 180 (MH)⁺.

5

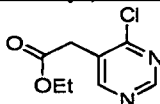
INTERMEDIATE 472-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[d]thiazole-4-carboxylic acid (i-47)

The title compound was prepared according to the procedure used for i-7 except that 3-amino-N-benzyl-3-thioxoppanamide was used in place of thioacetamide. LC-MS: *m/z* (E/S) 317 (MH)⁺.

10

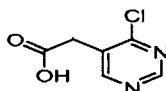
INTERMEDIATE 484-Chloro-5-pyrimidinyl acetic acid (i-48)

15

Step A: Ethyl (4-chloro-5-pyrimidinyl) acetate

This material was synthesized according to the procedure of Zymalkowski and Reimann et al. *Archiv. Der. Pharmazie* 1966, 299, 362.

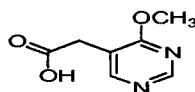
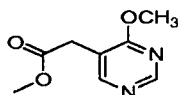
20

Step B: 4-Chloro-5-pyrimidinyl acetic acid

25

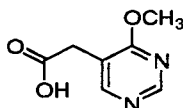
To a solution of 0.6 g (3 mmol) of ethyl (4-chloro-5-pyrimidinyl) acetate from Step A above in 0.5 mL of water and 1.5 mL of ethanol was added 215 mg (5.11 mmol) of lithium hydroxide hydrate. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 h then concentrated *in vacuo* to remove all volatiles. The residue was diluted with 7 mL of 2.0 M aqueous hydrogen chloride and then concentrated *in vacuo* to remove all volatiles to yield the title compound (0.43 g, 83%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 3.96 (s, 2H). LC-MS: *m/z* (E/S) 173 (MH)⁺.

30

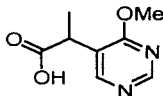
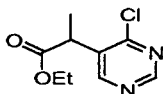
INTERMEDIATE 494-Methoxy-5-pyrimidinyl acetic acid (i-49)Step A: Methyl (4-methoxy-5-pyrimidinyl) acetate

5

To a solution of 0.250 g (1.25 mmol) of ethyl (4-chloro-5-pyrimidinyl) acetate (see i-48, Step A) in 10 mL of absolute methanol was dissolved 0.060 g (2.50 mmol) of sodium metal. The resulting solution was heated under microwave conditions at 120°C for 10 min. All volatiles were removed *in vacuo* and the residue was diluted with saturated sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness *in vacuo* to afford the title compound as a clear gum (0.21 g, 93%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8.72 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (s, 2H). LC-MS: m/z (E/S) 183 (MH)⁺.

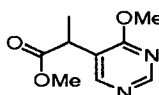
15 Step B: 4-Methoxy-5-pyrimidinyl acetic acid

To a stirred solution of 0.21 g (1.14 mmol) of methyl (4-methoxy-5-pyrimidinyl) acetate from Step A above in 0.5 mL of water and 1.5 mL of ethanol was added 81 mg (1.9 mmol) of lithium hydroxide hydrate. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 h then concentrated *in vacuo* to remove all volatiles. The residue was diluted with 3 mL of 2.0 M aqueous hydrogen chloride and then concentrated *in vacuo* to remove all volatiles to yield the title compound as an off white solid (191 mg, 90%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8.72 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.57 (s, 2H). LC-MS: m/z (E/S) 169 (MH)⁺.

25 INTERMEDIATE 502-(4-Methoxypyrimidin-5-yl)propanoic acid (i-50)Step A: Ethyl 2-(4-chloropyrimidin-5-yl)propanoate

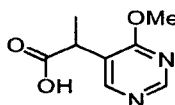
To a stirred, cooled (-78°C) solution of 5.8 g (29 mmol) of ethyl (4-chloro-5-pyrimidinyl) acetate (see i-48, Step A) in 75 mL of anhydrous THF under an atmosphere of nitrogen was added 15.2 mL (30.4 mmol) of a 2.0 M solution of lithium diisopropylamide in anhydrous THF. The resulting mixture was stirred for 15 min then 2.26 mL (36.1 mmol) of iodomethane was added over 5 min. The reaction mixture was stirred for 15 min, allowed to warm to -20°C over 45 min, then warmed to 0°C for 15 min. The reaction mixture was then quenched with a saturated ammonium chloride solution and extracted with 50 mL of dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 20% ethyl acetate in hexanes mixture to afford the title compound (1.9 g, 31%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 1.58 (d, J=7 Hz, 3H), 1.29 (t, J=7 Hz, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 215 (MH)⁺.

Step B: Methyl 2-(4-methoxypyrimidin-5-yl)propanoate

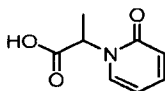
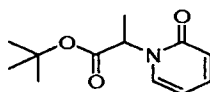


To a solution of 0.250 g (1.17 mmol) of ethyl 2-(4-chloropyrimidin-5-yl)propanoate from step A above in 5 mL of absolute methanol was dissolved 0.054 g (2.34 mmol) of sodium metal. The resulting solution was heated under microwave conditions at 120°C for 10 min. All volatiles were removed *in vacuo* and the residue was diluted with saturated sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness *in vacuo* to afford the title compound as a clear gum (0.21 g, 93%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.9 (q, J=7 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.58 (d, J=7 Hz, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 197 (MH)⁺.

Step C: 2-(4-Methoxypyrimidin-5-yl)propanoic acid

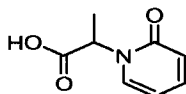


To a stirred solution of 0.21 g (1.06 mmol) of methyl 2-(4-methoxypyrimidin-5-yl)propanoate from Step B above in 0.5 mL of water and 1.5 mL of ethanol was added 81 mg (1.9 mmol) of lithium hydroxide hydrate. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 h then concentrated *in vacuo* to remove all volatiles. The residue was diluted with 3 mL of 2.0 N aqueous hydrogen chloride and then concentrated *in vacuo* to remove all volatiles to yield the title compound as an off white solid (70 mg, 36%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8.67 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.9 (q, J=7 Hz, 2H), 1.58 (d, J=7 Hz, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 183 (MH)⁺.

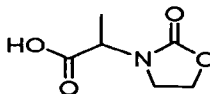
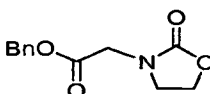
INTERMEDIATE 512-(2-Oxopyridin-1(2H)-yl)propanoic acid (i-51)5 Step A: *Tert*-butyl 2-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoate

To a stirred solution of 9.5 g (0.10 mol) of 2-hydroxypyridine in 250 mL of DMF was added 16.6 g (0.120 mol) of potassium carbonate followed by 25.0 g (0.120 mol) of 2-bromopropionic acid *tert*-butyl ester. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 7 h then diluted with 1L of water. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL) and the combined organics were washed with water (2 x 100 mL), brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with 25% ethyl acetate in hexanes to afford the title compound as a clear gum 16 g (72%). LC-MS: *m/z* (ES) 224 (MH)⁺

15

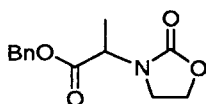
Step B: 2-(2-Oxopyridin-1(2H)-yl)propanoic acid

To a stirred suspension of 16.6 g (74.4 mmol) of *tert*-butyl 2-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)propanoate from step A above in 10 mL of anhydrous 1,4-dioxane under an atmosphere of nitrogen was added 150 mL of a 4.0 M hydrogen chloride solution in 1,4-dioxane. The resulting solution was stirred overnight at ambient temperature then evaporated to dryness *in vacuo* to afford the title compound as a white solid (12.4 g, quantitative yield). LC-MS: *m/z* (ES) 168 (MH)⁺

25 INTERMEDIATE 522-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)propanoic acid (i-52)Step A: Benzyl (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)acetate

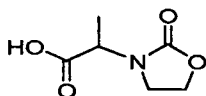
To a stirred solution of 1.0 g (6.9 mmol) of (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)acetic acid in 10 mL of anhydrous DMF was added 1.0 g (7.6 mmol) of potassium carbonate followed by 1.0 mL (8.3 mmol) of benzyl bromide. The reaction mixture was stirred for 3 h then quenched with water. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL) and the combined
5 organics were washed with water (2 x 10 mL), brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with 50% ethyl acetate in hexanes to afford the title compound as a white solid 0.50 g (31%). LC-MS: m/z (ES) 236 (MH)⁺.

10 Step B: Benzyl 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)propanoate



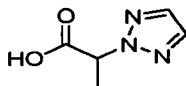
To a stirred solution of 0.50 g (2.1 mmol) of benzyl (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)acetate from step A above in 15 mL of anhydrous THF at -78°C under an atmosphere of nitrogen was added 1.2 mL (2.4 mmol) of a 2.0 M solution of lithium diisopropylamide in
15 anhydrous THF. The resulting yellow solution was stirred for 15 min at -78°C and then 0.0360 g (2.55 mmol) of iodomethane was added. The resulting mixture was stirred for 2 h with gradual warming to ambient temperature then quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL) and the combined organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to
20 dryness *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with 40% ethyl acetate in hexanes to afford the title compound as a clear gum 0.37 g (70%). LC-MS: m/z (ES) 250 (MH)⁺.

Step C: 2-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)propanoic acid

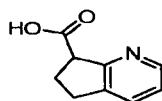


25 A 25 mL round bottom flask under an atmosphere of nitrogen was charged with 0.030 g (0.028 mmol) of 10 weight percent palladium on activated carbon and wet with 2 mL of ethanol. Next, a solution of 0.37 g (1.5 mmol) of benzyl 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)propanoate from step B above in 10 mL of ethanol was added and the mixture placed under 1
30 atmosphere of hydrogen. The reaction was stirred for 3 h then filtered through a pad of Celite®. The pad was washed with 20 mL of ethanol and the filtrate was evaporated *in vacuo* to afford the title compound as a colorless solid (0.24 g, quantitative yield). ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ: 4.60-4.30 (m, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 1.45 (d, J = 3.5, 3H). LC-MS: m/z (ES) 160 (MH)⁺.

Al

INTERMEDIATE 532-(2*H*-1,2,3-Triazol-2-yl)propanoic acid (i-53)

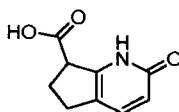
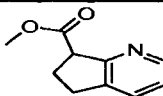
Intermediate 53 was prepared from 2*H*-1,2,3-triazol-2-ylacetic acid using a procedure analogous to that used to prepare i-51. LC-MS: *m/z* (ES) 142.2 (MH)⁺. 142.2

INTERMEDIATE 546,7-Dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-7-carboxylic acid, trifluoroacetic acid salt (i-54)

10

To a cooled (0°C) solution of 16 mL (25 mmol) of a 1.6 M *n*-butyl lithium solution in hexane was added 3.9 mL (25 mmol) of *N, N, N', N'*-tetramethylethylenediamine followed by a solution of 3.0 mL (25 mmol) of 2,3-cyclopentenopyridine in 5 mL of anhydrous tetrahydrofuran. The resulting mixture was allowed to warm to ambient temperature over 15 min and then anhydrous carbon dioxide gas was bubbled through the reaction mixture for 1 h. The solid precipitate was next filtered and the crude solid purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0.01% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.01% trifluoroacetic acid in water gradient) to give the title compound as a yellow solid (2.0 g, 50%). LC-MS: *m/z* (ES) 164.1 (MH)⁺.

20

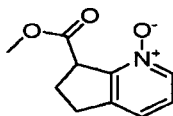
INTERMEDIATE 552-Oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-7-carboxylic acid (i-55)Step A: Methyl 6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-7-carboxylate

25

To a solution of 1.0 g (6.1 mmol) of Intermediate 54 in a mixture of 10 mL of methanol and 10 mL of diethyl ether at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added 9.0 mL (18 mmol) of a 2.0 M solution of (trimethylsilyl)diazomethane in diethyl ether. After stirring for 5 min the reaction was quenched with 2 mL of glacial acetic acid. All volatiles were evaporated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography eluting with 50% ethyl acetate in hexane to afford the title compound as a yellow gum (1.0 g, 92%). LC-MS: *m/z* (ES) 177.1 (MH)⁺.

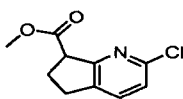
30

Step B: Methyl 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-carboxylate 1-oxide



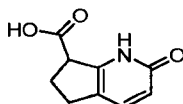
To a cooled (0°C) solution of 1.53 g (8.47 mmol) of methyl 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-carboxylate from step A above in 30 mL of dichloromethane was added 1.61 g (9.31 mmol) of m-CPBA. The solution was allowed to stir for 1 h and then quenched with 50 mL of a saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The layers were separated and the aqueous phase extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo* to yield the title compound as a light brown solid that was used without purification. LC-MS: m/z (E/S) 194.2 (MH)⁺.

Step C: Methyl 2-chloro-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-carboxylate



To a cooled (0°C) solution of 0.21 mL (2.28 mmol) of phosphorous oxychloride in 0.2 mL of anhydrous DMF was added a solution of 1.1 g (5.69 mmol) of methyl 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-carboxylate 1-oxide from Step B above in 15 mL chloroform dropwise over 10 min. The resulting solution was allowed to warm to ambient temperature and then refluxed for 4 h. The mixture was cooled and poured into 30 mL of cold water. The aqueous solution was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL) followed by a single extraction with 30 mL of dichloromethane. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo*. The resulting brown residue was purified by silica gel chromatography eluting with 50% ethyl acetate in hexane to afford the title compound as a light brown solid (0.30 g, 25%). LC-MS: m/z (E/S) 212.0 (MH)⁺.

Step D: 2-Oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-cyclopenta[b]pyridine-7-carboxylic acid

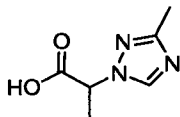


To a 15 mL mixture of tetrahydrofuran, methanol, and a 1.0 N aqueous LiOH solution in a 3:1:1 ratio was added 0.242 g (1.14 mmol) of methyl 2-chloro-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-carboxylate from Step C above. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. The solution was evaporated *in vacuo* and the resulting light brown residue was purified by reverse phase HPLC (YMC Pack Pro C18, 100 x 20 mm I.D. column, 0

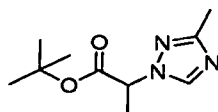
– 60% 0.01% trifluoroacetic acid in acetonitrile/0.01% trifluoroacetic acid in water gradient) to give the title compound as a brown oil (184 mg, 90%). LC-MS: m/z (E/S) 180.0 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 56

5 2-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoic acid (i-56)

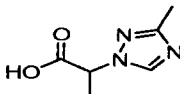


Step A: *Tert*-butyl 2-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoate



To a solution of 3-methyl-1H-1,2,4-triazole (7.3 g, 88 mmol) in DMF (75 mL) was added K₂CO₃ (60.7 g, 439 mmol) and 2-bromopropionic acid *tert*-butyl ester (14.6 mL, 88 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with EtOAc (500 mL), washed with water (x 3) then brine. Dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/isohexane (20 to 100%) to give 13 g of crude product as a 3:1 mixture of regioisomers. The mixture was purified by Chiralcel OD with a gradient from 4% to 30% IPA/Heptane. Then the first two peaks were separated with Chiralcel OD column isocratically eluting with 4% IPA/Heptane. The second peak was collected as the desired single stereoisomer (R or S) (2-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoic acid *tert*-butyl ester) (3.5 g, 19%). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1 H), 4.90 (q, J = 7 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.40 (s, 9 H). ESI-MS calculated for C₁₀H₁₇N₃O₂: Exact Mass: 211.13; Found 156.05 (-tBu).

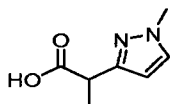
Step B: 2-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoic acid



Tert-butyl 2-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoate (1.0 g, 4.7 mmol) was dissolved in 4 M HCl in dioxane (100 mL) and stirred at room temperature overnight. The product was concentrated under reduced pressure and dried under high vacuum to give (R or S) *tert*-butyl 2-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoate as the HCl salt (850 mg). ESI-MS calculated for C₆H₉N₃O₂: Exact Mass: 155.07; Found 156.05.

30 INTERMEDIATE 57

2-(1-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)propanoic acid (i-57)



Step A: Benzyl propiolate To a solution of 17.0 g (233 mmol) of propiolic acid in 600 mL of anhydrous DMF was added 39.9 g (233 mmol) of benzyl bromide followed by portionwise addition of 76.0 g (233 mmol) of Cs₂CO₃. After stirring at room temperature for 24 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined extracts were washed with water then brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The mixture was then filtered through a silica gel pad washing with hexanes, and the filtrate was evaporated under reduced pressure to afford a crude product. The crude product was purified by silica gel chromatography eluting with a 0-20% ethyl acetate in hexane gradient to afford the title compound as a colorless oil (13.8 g, 35%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.41 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 2.92 (s, 1H).

Step B: Benzyl 2-(tributylstannyl)acrylate
To a solution of 6.42 g (40.1 mmol) of benzyl propiolate from step A above in 25 mL of anhydrous THF was added 0.93 g (0.80 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) followed by a solution of 12.6 g (42.1 mmol) of tributyltin hydride in 25 mL of anhydrous THF over 15 min. After stirring at room temperature overnight the solvent was removed under reduced pressure. The residue was filtered through a pad of Celite® which was then washed with hexanes. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by silica gel chromatography eluting with a 0-15% ethyl acetate in hexane gradient to afford the title compound as a colorless oil (13 g, 73%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.39 (m, 5H), 6.99 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 5.98 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 1.47 (m, 6H), 1.30 (m, 6H), 0.96 (m, 6H), 0.89 (t, *J*=7.4 Hz, 9H).

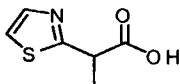
Step C: Benzyl 2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)acrylate
To a solution of 0.30 g (1.4 mmol) of 3-iodo-1-methyl-1H-pyrazole in 3 mL of anhydrous THF was added a solution of 0.82 g (1.8 mmol) of benzyl 2-(tributylstannyl)acrylate from step B above in 1 mL of anhydrous THF, 0.18 g (0.15 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and 0.14 g (1.4 mmol) of copper (I) chloride. The reaction mixture was heated to 55°C for 12 h, cooled and evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was dissolved in 10 mL of a 1:1 mixture of hexane and EtOAc then filtered through a pad of Celite®. The pad was washed with 15 mL of a 1:1 mixture of hexane and EtOAc and the combined filtrates were evaporated to dryness. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 0-80% EtOAc in hexanes gradient to afford the title compound as a colorless oil (0.23 g, 66%). LC-MS: *m/z* (ES) 265 (M+Na)⁺.

Step D: 2-(1-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)propanoic acid

To 0.10 mg (0.093 mmol) of 10% palladium on carbon was added a solution of (0.23 g, 0.93 mmol) of benzyl 2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)acrylate prepared in step C above in 6 mL of methanol. The resulting suspension was stirred under an atmosphere of hydrogen (1 atmosphere) overnight. The residue was filtered through a pad of Celite® and the pad was washed with cold methanol. The combined filtrates were evaporated under reduced pressure to yield the title compound as an off-white gum (0.11 g, 76%). LC-MS: m/z (ES) 155 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 58

10 2-(1,3-Thiazol-2-yl)propanoic acid (i-58)



Step A: Ethyl 2-(1,3-thiazol-2-yl)propanoate

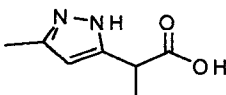
Ethyl 2-(1,3-thiazol-2-yl)propanoate was prepared according to the procedure outlined in: Dondoni, A.; Dall'Occo, T.; Giancarlo, F.; Fogagnolo, M.; Medici, A. *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 3633-3636.

Step B: 2-(1,3-Thiazol-2-yl)propanoic acid

To a solution of 0.26 g (1.5 mmol) of ethyl 2-(1,3-thiazol-2-yl)propanoate from step A above in 15 mL of methanol was added 3.0 mL (15 mmol) of an aqueous 5.0 M sodium hydroxide solution. The resulting mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* to remove the methanol and the aqueous phase was acidified with a 2 N hydrochloric acid solution until a pH of 4 was achieved. The aqueous solution was purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-25% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient). The pure fractions were lyophilized overnight to afford the title compound as a white solid (0.17 g, 71%). LC-MS: m/z (ES) 158 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 59

2-(3-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoic acid (i-59)



30 Step A: Ethyl 2-methyl-3,5-dioxohexanoate

Ethyl 2-methyl-3,5-dioxohexanoate was prepared according to the procedure outlined in: Solladie, G.; Gehrold, N.; Maignan, J. *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 2309-2314.

35 Step B: Ethyl 2-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoate

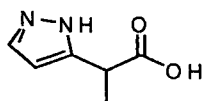
To a solution of 18.6 g (100 mmol) of ethyl 2-methyl-3,5-dioxohexanoate from step A above in 200 mL of THF and 50 mL of water was added 3.45 mL (110 mmol) of anhydrous hydrazine. The biphasic reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight then evaporated to dryness *in vacuo*. The crude yellow residue was dissolved in an ethyl acetate and water mixture and flushed through a 50 g silica gel plug. The filtrate was then evaporated to dryness *in vacuo* and the residue purified by silica gel chromatography eluting with a 0-100% ethyl acetate in hexanes gradient to afford the title compound as a yellow oil (1.89 g, 10%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.26 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.81 (q, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 183 (MH)⁺.

Step C: 2-(3-Methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)propanoic acid

To a solution of 1.24 g (6.8 mmol) of ethyl 2-(3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)propanoate from step B above in 20 mL of methanol and 5 mL of water was added 1.5 mL (7.5 mmol) of an aqueous 5.0 M sodium hydroxide solution. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 2.5 h and then evaporated *in vacuo* to remove the methanol. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 75 mL) then acidified with a 2 N hydrochloric acid solution until a pH of 4 was achieved. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (5 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated to yield the title compound as a yellow gum (0.80 g, 76%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 10.23 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.87 (q, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, *J*=7.3 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 155 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 60

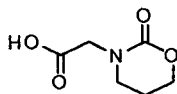
2-(1*H*-Pyrazol-5-yl)propanoic acid (i-60)



Intermediate 60 was prepared from commercially available ethyl formate and ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate using a procedure analogous to that used to prepare Intermediate 59. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.50 (s, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.95 (q, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.63 (d, *J*=7.3 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 141 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 61

(2-Oxo-1,3-oxazinan-3-yl)acetic acid (i-61)



Step A: 1,3-Oxazinan-2-one

To a solution of 4.75 g (29.3 mmol) of 1,1'-carbonyldiimidazole in 260 mL of anhydrous dichloromethane was added 4.6 mL (27 mmol) of DIEA followed by 2.00 g (27 mmol) of 3-aminopropan-1-ol. The resulting mixture was stirred at ambient temperature overnight and then quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution. The layers were separated and the organic phase extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 5-15% methanol in ethyl acetate gradient to afford the title compound as a clear gum (0.20 g, 7.6%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.12 (br s, 1H), 4.29 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.36 (td, *J* = 6.2, 2.3 Hz, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H).

Step B: Methyl (2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)acetate

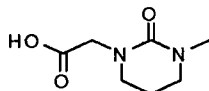
A solution of 0.20 g (2.0 mmol) of 1,3-oxazinan-2-one from step A above in 2 mL of anhydrous DMF was added to a 10 mL round bottom flask containing 0.13 g (3.2 mmol) of a 60% sodium hydride suspension in mineral oil under an atmosphere of nitrogen. After stirring for 10 min 0.37 g (2.4 mmol) of methyl bromoacetate was added in one portion and the reaction mixture was allowed to stir overnight. The reaction mixture was then quenched with 5 mL of a saturated aqueous ammonium chloride solution and then diluted with 20 mL of water. The resulting suspension was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL) and the combined organics were washed with water (2 x 3 mL), brine (1 x 3 mL) and dried over magnesium sulfate. The mixture was filtered, evaporated and purified by silica gel chromatography eluting with a 5% methanol in ethyl acetate mixture to afford the title compound as a clear oil (0.068 g, 20%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.28 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H). LC-MS: *m/z* (ES) 174 (MH)⁺.

Step C: (2-Oxo-1,3-oxazinan-3-yl)acetic acid

To a solution of 0.068 g (0.39 mmol) of methyl (2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)acetate from step B above in 6 mL of THF and 2 mL of water and 2 mL of methanol was added 0.60 mL (1.2 mmol) of an aqueous 2.0 M sodium hydroxide solution. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 3 h and then evaporated *in vacuo* to remove the methanol and THF. The aqueous phase was acidified with a 2 N hydrochloric acid solution until a pH of 2 was achieved and then extracted with a 30% isopropyl alcohol in chloroform mixture (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated to yield the title compound as an off-white solid (0.06 g, 99%). ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ: 4.32 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H). LC-MS: *m/z* (ES) 160 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 62

(3-Methyl-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)acetic acid (i-62)



Step A: 1-Methyltetrahydropyrimidin-2(1H)-one

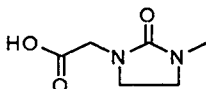
To a solution of 10.1 g (62.4 mmol) of 1,1'-carbonyldiimidazole in 113 mL of anhydrous dichloromethane was added 10.0 mL (56.7 mmol) of DIEA followed by 5.00 g (56.7 mmol) of *N*-methylpropane-1,3-diamine. The resulting mixture was stirred at ambient temperature overnight and then quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution. The layers were separated and the organic phase extracted with dichloromethane (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 5-15% methanol in ethyl acetate gradient to afford the title compound as a clear gum (0.700 g, 10.0%). ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.69 (br s, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.96-1.92 (m, 2H).

Step B: *Tert*-butyl (3-methyl-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)acetate

A solution of 0.30 g (2.6 mmol) of 1-methyltetrahydropyrimidin-2(1H)-one from step A above in 5 mL of anhydrous DMF was added to a 10 mL round bottom flask containing 0.16 g (4.2 mmol) of a 60% sodium hydride suspension in mineral oil under an atmosphere of nitrogen. After stirring for 10 min 0.62 g (3.2 mmol) of *tert*-butyl bromoacetate was added in one portion and the reaction mixture was allowed to stir overnight. The reaction mixture was then quenched with 5 mL of a saturated aqueous ammonium chloride solution and then diluted with 20 mL of water. The resulting suspension was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL) and the combined organics were washed with water (2 x 3 mL), brine (1 x 3 mL) and dried over magnesium sulfate. The mixture was filtered, evaporated and purified by silica gel chromatography eluting with a 0-5% methanol in ethyl acetate gradient to afford the title compound as a clear oil (0.090 g, 15%). ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.88 (s, 2H), 3.23 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). LC-MS: *m/z* (ES) 229 (MH)⁺.

Step C: (3-Methyl-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)acetic acid

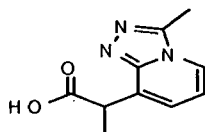
To a solution of 0.090 g (0.39 mmol) of *tert*-butyl (3-methyl-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)acetate from step B above in 4 mL of anhydrous dichloromethane was added 1 mL of TFA. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 6 h then evaporated to dryness *in vacuo* to afford the title compound as an off-white gum (0.68 g, 99%). LC-MS: *m/z* (ES) 173 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 63(3-Methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)acetic acid (i-63)

- (3-Methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)acetic acid was prepared from commercially available *N*-methylethane-1,2-diamine using a procedure analogous to that used to prepare Intermediate 62. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (br s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.39-3.59 (m, 2H), 2.80 (s, 3H). LC-MS: m/z (ES) 159 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 64

10 2-(3-Methyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-8-yl)propanoic acid (i-64)



Step A: N'-(3-bromopyridin-2-yl)acetohydrazide

- To a solution of 0.800 g (3.38 mmol) of 2,3-dibromopyridine in 10 mL of anhydrous 1,4-dioxane was added 0.325 g (10.1 mmol) of anhydrous hydrazine and the resulting mixture was heated to 85°C for 8 h. The reaction mixture was cooled to ambient temperature then evaporated to dryness *in vacuo*. The crude residue was dissolved in anhydrous dichloromethane and cooled to -78° C in a dry ice acetone bath under an atmosphere of nitrogen. Next, 1.0 mL (6.8 mmol) of triethylamine was added followed by 0.210 g (2.72 mmol) of acetyl chloride. The resulting mixture was allowed to warm to ambient temperature over 20 min then all volatiles were removed *in vacuo*. The residue was suspended in 20 mL of water and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to afford the title compound (0.18 g, 23%). LC-MS: m/z (ES) 230, 232 (MH)⁺ and 188, 190 (MH-COCH₃)⁺.

25 Step B: 8-Bromo-3-methyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine

- To a solution of 0.17 g (0.74 mmol) of *N'*-(3-bromopyridin-2-yl)acetohydrazide from step A above in 40 mL of anhydrous toluene was added 3 mL of glacial acetic acid and the resulting mixture was heated to reflux for 20 h employing a Dean-Stark trap. The reaction mixture was cooled to ambient temperature then evaporated to dryness *in vacuo* to afford the title compound (0.13 g, 84%) LC-MS: m/z (ES) 212, 214 (MH)⁺.

Step C: Benzyl 2-(3-methyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-8-yl)acrylate

To a solution of 0.13 g (0.61 mmol) of 8-bromo-3-methyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine from Step B above in 4 mL of anhydrous THF was added a solution of 0.36 g (0.80

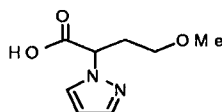
mmol) of benzyl 2-(tributylstannyl)acrylate (see Intermediate 62, Step B) in 1 mL of anhydrous THF, 0.11 g (0.09 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and 0.067 g (0.67 mmol) of copper (I) chloride. The reaction mixture was heated to 60°C for 6 h, cooled and filtered through a pad of Celite®. The pad was washed with 15 mL of a dichloromethane and the combined filtrates were evaporated to dryness. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 0-6% methanol in ethyl acetate gradient to afford the title compound (0.13 g, 73%). LC-MS: m/z (ES) 294 (MH)⁺.

Step D: 2-(3-Methyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)propanoic acid

To 0.040 g (0.038 mmol) of 10% palladium on carbon was added a solution of (0.080 g, 0.27 mmol) of benzyl 2-(3-methyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)acrylate prepared in Step C above in 4 mL of methanol. The resulting suspension was stirred under an atmosphere of hydrogen (1 atmosphere) for 6 h. The residue was filtered through a pad of Celite® and the pad was washed with cold methanol. The combined filtrates were evaporated under reduced pressure to give the title compound (0.043 g, 77%). LC-MS: m/z (ES) 206 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 65

4-Methoxy-2-(1H-pyrazol-1-yl)butanoic acid (i-65)



Step A: Methyl 4-methoxy-2-(1H-pyrazol-1-yl)butanoate

To a stirred, cooled (-78°C) solution of 1.32 g (10.0 mmol) of methyl 4-methoxybutanoate in 15 mL of anhydrous THF under an atmosphere of nitrogen was added 10.5 mL (10.5 mmol) of a 1.0 M solution of LiHMDS in tetrahydrofuran. The resulting mixture was stirred for 1 h, then 1.09 g (10 mmol) of chlorotrimethylsilane was added. After stirring for 20 min, 1.78 g (10.0 mmol) of solid *N*-bromosuccinimide was added and the mixture was stirred for 2 h at -78°C, then slowly warmed to ambient temperature over 40 min. The reaction was quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution and then the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness *in vacuo*. The crude residue was dissolved in 15 mL of DMF and 5.5 g (40 mmol) of potassium carbonate followed by 3.4 g (50 mmol) of 1H-pyrazole were added. The resulting mixture was heated to 80 °C for 40 min, then cooled to ambient temperature. The reaction was diluted with 75 mL of water and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness *in vacuo*. The crude residue was purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-75% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/

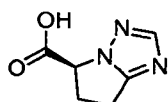
0.1% trifluoroacetic acid in water gradient) to yield the title compound (0.26 g, 13%). LC-MS: m/z (ES) 199 (MH)⁺.

Step B: 4-Methoxy-2-(1H-pyrazol-1-yl)butanoic acid

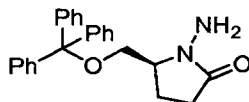
- 5 To a stirred solution of 0.045 g (0.23 mmol) of methyl 4-methoxy-2-(1H-pyrazol-1-yl)butanoate from step A above in 2 mL of methanol was added a solution of 0.032 g (0.57 mmol) of potassium hydroxide in 0.5 mL of water. The mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 h then acidified with a 2 N hydrochloric acid solution until a pH of 4 was achieved. The mixture was evaporated to remove all volatiles then extracted with ethyl acetate.
- 10 The combined extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to afford the title compound (0.040 g, 95%). LC-MS: m/z (ES) 185 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 66

- 15 (5S)-6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole-5-carboxylic acid (i-66)



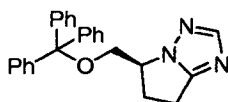
Step A: (5S)-1-Amino-5-[(trityloxy)methyl]pyrrolidin-2-one



- To a cooled (0°C) solution of 0.550 g (1.54 mmol) of (S)-tritylhydroxymethylpyrrolidinone in 10 mL of 1,2-dimethoxyethane under an atmosphere of nitrogen was added 0.123 g (3.08 mmol) of a 60% sodium hydride suspension in mineral oil. After stirring for 30 min, a solution of 0.828 g (3.85 mmol) of 2-[(aminooxy)sulfonyl]-1,3,5-trimethylbenzene in 5 mL of diethyl ether was added in small portions over 30 min. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature overnight then filtered. The
- 20 filtrand was washed with diethyl ether and the filtrate was washed successively with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution and brine. The organic layer was then dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo* to afford the title compound as a colorless solid. The solid is contaminated with mineral oil from the sodium hydride and weighed 0.6 g (quantitative yield). LC-MS: m/z (ES) 395 (M+Na)⁺.

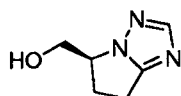
30

Step B: (5S)-5-[(Trityloxy)methyl]-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole



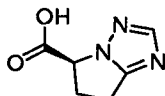
To a stirred solution of 0.540 g (1.45 mmol) of (5*S*)-1-amino-5-[(trityloxy)methyl]pyrrolidin-2-one from step A above in 5 mL of anhydrous DMF was added 0.327 g (7.25 mmol) of formamide followed by 0.050 g (0.36 mmol) of zinc(II) chloride. The resulting mixture was heated to 160°C for 48 h, cooled to ambient temperature and diluted with 25 mL of ethyl acetate. The solution was washed sequentially with an aqueous sodium bicarbonate solution, water and then brine and the organic layer dried over magnesium sulfate. The mixture was then filtered, evaporated to dryness *in vacuo* and purified by silica gel chromatography eluting with a 0-100% ethyl acetate in hexanes gradient to afford the title compound (0.27 g, 49%). LC-MS: *m/z* (ES) 382 (MH)⁺.

Step C: (5*S*)-6,7-Dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-5-ylmethanol

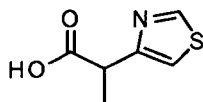


The product from step B above, 0.27 g (0.71 mmol) of (5*S*)-5-[(trityloxy)methyl]-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazole, was dissolved in 35 mL of a 4.0 M solution of hydrogen chloride in anhydrous 1,4-dioxane. The reaction mixture was stirred for 10 min, quenched with 20 mL of methanol, then evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-90% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient) to yield the title compound (0.050 g, 50%). LC-MS: *m/z* (ES) 140 (MH)⁺.

Step D: ((5*S*)-6,7-Dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazole-5-carboxylic acid



To a stirred solution of 0.025 g (0.18 mmol) of (5*S*)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-5-ylmethanol from step C above in 1 mL of a pH 6.7 aqueous phosphate buffer and 1 mL of acetonitrile was added 0.0020 g (0.013 mmol) of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl, 0.033 g (0.36 mmol) of sodium chlorite (33 mg, 0.36 mmol) and 0.0044 mL (0.0036 mmol) of sodium hypochlorite. The resulting mixture was stirred at 35°C for 72 h, then concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was dissolved in 1 mL (4 mmol) of a 4.0 M solution of hydrogen chloride in anhydrous 1,4-dioxane and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-70% 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid in water gradient) to yield the title compound as the TFA salt. The product was then dissolved in 1 mL (4 mmol) of a 4.0 M solution of hydrogen chloride in anhydrous 1,4-dioxane and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as the hydrogen chloride salt. LC-MS: *m/z* (ES) 154 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 672-(1,3-Thiazol-4-yl)propanoic acid (i-67)5 Step A: Ethyl 2-(1,3-thiazol-4-yl)propanoate

To a cooled (0°C) solution of 43.3 g (300 mmol) of ethyl 2-methylacetoacetate in 270 mL of chloroform was added a solution of 15.5 mL (300 mmol) of bromine in 30 mL of chloroform dropwise over 30 min. After complete addition the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Air was bubbled through the reaction mixture for 70 min, then the solution was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to give 66.0 g (99.0%) of a pale orange oil. To a cooled (0°C) mixture of 40.0 g (180 mmol) of this intermediate and 10.7 mL (269 mmol) of formamide in 400 mL of anhydrous 1,4-dioxane was added 15.0 g (67.2 mmol) of phosphorous pentasulfide. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h, then heated to 93°C for 2.5 h. After cooling to ambient temperature overnight all volatiles were removed *in vacuo* and the residue was basified by the addition of a saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 300 mL) and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water, brine and then dried over magnesium sulfate. The mixture was filtered, evaporated and the residue purified by MPLC (Biotage Horizon 2x FLASH 65i) eluent: 100% Hexanes (450 mL), then a gradient rising from 100% Hexanes to 25% EtOAc in Hexanes (2400 mL), then 25% EtOAc in Hexanes (1200 mL) to yield the title compound as an orange oil (20.0 g, 60.0%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 (t, J=7.1, 3H), 1.58 (d, J=7.3, 3H), 4.05 (q, J=7.3, 1H), 4.17 (m, 2H), 7.18 (d, J=1.3, 1H), 8.76 (d, J=1.6, 1H).

25

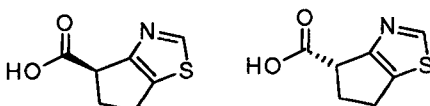
Step B: 2-(1,3-Thiazol-4-yl)propanoic acid

A solution of 5.0 g (27 mmol) of ethyl 2-(1,3-thiazol-4-yl)propanoate from step A above in 25 mL of methanol was added dropwise to a mixture of 6.6 mL (33 mmol) of a 5 N aqueous NaOH solution, water (16 mL) and methanol (30 mL). After addition was complete the mixture was stirred for 2 h. The methanol was removed by evaporation and the pH of the remaining aqueous was adjusted to ~ 2.5 with a concentrated hydrogen chloride solution. The mixture was saturated with solid sodium chloride and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and treated with activated charcoal overnight. The mixture was filtered and evaporated to afford the title compound as an off-white solid 4.0 g (95 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.63 (d, J=7.3, 3H), 4.11 (q, J=7.3), 7.25 (d, J=1.8, 1H), 8.88 (d, J=1.8, 1H), 10.25 (br s, 1H).

35

INTERMEDIATES 68 and 69

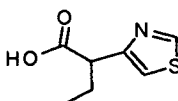
(4*R*)-5,6-Dihydro-4*H*-cyclopenta[*d*][1,3]thiazole-4-carboxylic acid (i-68) and (4*S*)-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta[*d*][1,3]thiazole-4-carboxylic acid (i-69)



Intermediates 68 and 69 were prepared from ethyl 2-oxocyclopentane carboxylate using a procedure analogous to that used to prepare Intermediate 47. The two enantiomers were separated by SFC CO₂ S using an AD-H column 10% MeOH / 90% CO₂, 2.1 ml/min 100 bar 40°C. The first eluting enantiomer, (4*S*)-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta[*d*][1,3]thiazole-4-carboxylic acid, was designated as Intermediate 68 (i-68) and the second eluting enantiomer, (4*R*)-5,6-Dihydro-4*H*-cyclopenta[*d*][1,3]thiazole-4-carboxylic acid, was designated as Intermediate 69 (i-69). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.59-2.68 (m, 1H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.45 (s, 1H).

INTERMEDIATE 70

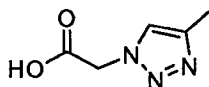
2-(1,3-Thiazol-4-yl)butanoic acid (i-70)



2-(1,3-Thiazol-4-yl)butanoic acid was prepared from commercially available 1,3-thiazol-4-ylacetic acid and ethyl iodide using a procedure analogous to that used to prepare Intermediate 26. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (t, *J*=7.3, 3H), 1.25 (t, *J*=7.3, 3H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 3.88 (t, *J*=7.6, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 7.22 (d, *J*=1.8, 1H), 8.77 (d, *J*=1.8, 1H).

INTERMEDIATE 71

4-Methyl -1*H*-1,2,3-triazole-1-yl acetic acid (i-71)



Step A: Ethyl [4-methyl-5-(trimethylsilyl)-1*H*-1,2,3-triazole-1-yl] acetate

To a solution of 2.0 g (18 mmol) of 1-(trimethylsilyl)-1-proyne in toluene (20mL) was added 2.3 g (18 mmol) of ethyl azido-acetate. The reaction mixture was heated at 120°C overnight then cooled to ambient temperature. All volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a 5-25% acetone in hexanes gradient to yield the title compound as a colorless oil (0.77 g, 18%).

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.01 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.22 (m, 3H), 0.295 (s, 9H).

Step B: Ethyl [4-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-1-yl] acetate

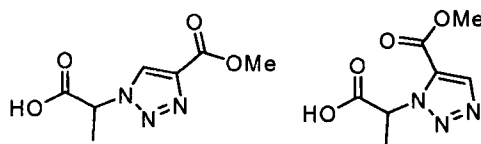
5 To a solution of 0.77 g (3.2 mmol) of ethyl [4-methyl-5-(trimethylsilyl)-1*H*-1,2,3-triazole-1-yl] acetate from step A above in 2 mL of THF was added 1.3 mL (32 mmol) of a solution of 50% hydrofluoric acid in water. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and then evaporated to dryness *in vacuo*. Next, 5 mL of a 2.0 N ammonia in methanol solution was added and then the mixture was again evaporated to dryness *in vacuo*.
10 The mixture was dissolved in dichloromethane, filtered and then evaporated *in vacuo* to afford the title compound as a clear gum (0.51 g, 93%). ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.5 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.30 (m, 3H).

Step C: [4-Methyl-1*H*-1,2,3-triazole-1-yl] acetic acid

15 To a solution of 0.51 g (3.0 mmol) of ethyl [4-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-1-yl] acetate from step B above in tetrahydrofuran (10 ml), methanol (6 ml) was added 6 mL (6 mmol) of an aqueous 1.0 M lithium hydroxide solution. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. The reaction mixture was neutralized with 8 mL of a 2 N hydrochloric acid solution which was then evaporated to remove all volatiles. The aqueous phase was extracted
20 with ethyl acetate and the combined organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to afford the title compound as a white solid (0.40 g, 95%). LC/MS 142 (M+1).

INTERMEDIATE 72: 2-[4-(Methoxycarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propanoic acid and (i-72)

25 INTERMEDIATE 73: 2-[5-(methoxycarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propanoic acid (i-73)



Step A: Methyl 1-(2-*tert*-butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate and methyl 1-(2-*tert*-butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxylate.

30 To a solution of 1.87 g (22.3 mmol) of methyl prop-2-ynoate in 40 mL of toluene was added 1.9 g (11 mmol) of *tert*-butyl 2-azidopropanate. The reaction mixture was heated at 100°C for 3 h then cooled to ambient temperature. All volatiles were removed under reduced pressure and the crude residue purified by column chromatography on silica gel eluting with a 5 to 25% acetone in hexanes gradient to afford the title compounds.

Methyl 1-(2-*tert*-butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate (lower R_f) (1.4 g, 50%). ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.30 (s, 1H), 5.46-5.41 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: m/z (ES) 256 (MH)⁺.

5 Methyl 1-(2-*tert*-butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxylate (higher R_f) (0.45 g, 16%). ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (s, 1H), 5.77-5.72 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H). LC-MS: m/z (ES) 256 (MH)⁺.

Step B (i-72): 2-[4-(Methoxycarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propanoic acid

10 To a stirred solution of 0.55 g (2.2 mmol) of methyl 1-(2-*tert*-butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate from step A above in 3 mL of anhydrous 1,4-dioxane was added 2.7 mL (11 mmol) of a 4.0 M hydrogen chloride solution in 1,4-dioxane. The resulting mixture was stirred for 1 h and then evaporated to dryness to afford the title compound as an off-white solid (0.40 g, 93%). ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8.67 (s, 1H), 5.60 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 200 (MH)⁺.

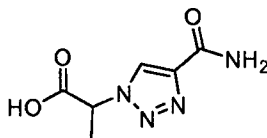
15

Step B (i-73): 2-[5-(Methoxycarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propanoic acid

To a stirred solution of 0.40 g (1.6 mmol) of methyl 1-(2-*tert*-butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxylate from step A above in 3 mL of anhydrous 1,4-dioxane was added 2.7 mL (11 mmol) of a 4.0 M hydrogen chloride solution in 1,4-dioxane. The
20 resulting mixture was stirred for 1 h and then evaporated to dryness to afford the title compound as an off-white solid (0.27 g, 87%). LC-MS: m/z (ES) 200 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 74

2-[4-(Aminocarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propanoic acid (i-74)



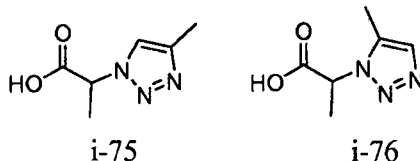
25

2-[4-(Aminocarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propanoic acid was prepared from commercially available propiolamide and *tert*-butyl 2-azidopropanate using a procedure analogous to that used to prepare Intermediate 52. ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8.48 (s, 1H), 5.50 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 185 (MH)⁺.

30

INTERMEDIATES 75 and 76

2-(4-Methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propanoic acid (i-75) and 2-(5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propanoic acid (i-76)



Step A: Methyl 2-[4-methyl-5-(trimethylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoate and methyl 2-[5-methyl-4-(trimethylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoate

5 To a solution of 1.9 g (17 mmol) of trimethyl(prop-1-yn-1-yl)silane in 20 mL of toluene was added 2.3 g (18 mmol) of methyl 2-azidopropanoate. The reaction mixture was heated at 120°C for 3 h. The mixture was cooled and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a 5-25% acetone in hexanes gradient to yield the title compounds as ~6:1 mixture of methyl 2-[4-methyl-5-(trimethylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoate to methyl 2-[5-methyl-4-(trimethylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoate and is a colorless oil (3.0 g, 80%). LC-MS: m/z (ES) 242 (MH)⁺.

Step B: Methyl 2-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoate and methyl 2-(5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoate

15 To a solution of 1.3 g (5.4 mmol) of methyl 2-[4-methyl-5-(trimethylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoate and methyl 2-[5-methyl-4-(trimethylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoate from step A above in 2 mL of THF was added 2.2 mL (54 mmol) of a solution of 50% hydrofluoric acid in water. The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min and then evaporated to dryness *in vacuo*. Next, 8 mL of a 2.0 N ammonia in methanol solution was added and then the mixture was again evaporated to dryness *in vacuo*. The mixture was dissolved in dichloromethane, filtered and then evaporated *in vacuo* to afford the title compounds as a ~8:1 mixture of methyl 2-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoate to methyl 2-(5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoate. The mixture is a clear gum (0.67 g, 73%). LC-MS: m/z (ES) 170 (MH)⁺.

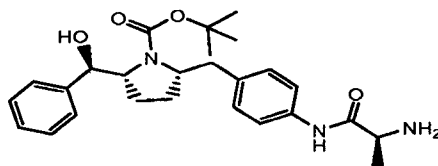
Step C: 2-(4-Methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoic acid and 2-(5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoic acid

30 To a solution of 0.76 g (4.5 mmol) of methyl 2-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoate and methyl 2-(5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoate from step B above in 12 mL of ethanol was added 13.5 mL (13.5 mmol) of an aqueous 1.0 M lithium hydroxide solution. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. The reaction mixture was acidified with a 2 N hydrochloric acid solution until a pH of 4 was achieved and then evaporated to remove all volatiles. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to afford the title compounds as an ~8:1 mixture of 2-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-

yl)propanoic acid and 2-(5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propanoic acid. The mixture is an off-white solid (0.50 g, 58%). LC-MS: *m/z* (ES) 156 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 77

- 5 *Tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-(4-{[(2*S*)-2-aminopropanoyl]amino}benzyl)-5-[(*R*) hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-77)



- Step A: *Tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-{4-[[[(2*S*)-2-{[(9*H*-fluoren-9-yloxy)carbonyl]amino}propanoyl]amino]benzyl]}-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate

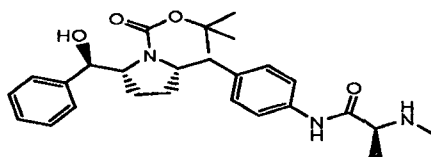
- 10 To a solution of 1.85 g (4.82 mmol) of intermediate i-13a in 20 mL of dichloromethane was added 1.0 mL (7.24 mmol) of triethylamine followed by 1.67 g (5.07 mmol) of commercially available 9*H*-fluoren-9-yl [(1*S*)-2-chloro-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate. The resulting mixture was stirred for 1.5 h then all volatiles were removed
- 15 *in vacuo*. The residue was diluted with water and then extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to afford the crude title compound which was used without further purification (3.2 g). LC-MS: *m/z* (ES) 676 (MH)⁺.

- 20 Step B: *Tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-(4-{[(2*S*)-2-aminopropanoyl]amino}benzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate

- To a stirred solution of 3.15 g (4.65 mmol) of *tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-{4-[[[(2*S*)-2-{[(9*H*-fluoren-9-yloxy)carbonyl]amino}propanoyl]amino]benzyl]}-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate from step A above in 3 mL of anhydrous THF
- 25 was added 0.396 g (4.65 mmol) of piperidine. The resulting mixture was heated to 35°C under an atmosphere of nitrogen for 2 h then all volatiles were removed *in vacuo* to afford the crude title compound which was used without further purification. LC-MS: *m/z* (ES) 454 (MH)⁺.

INTERMEDIATE 78

- 30 *Tert*-butyl (2*R*,5*S*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-(4-{[(2*S*)-2-(methylamino)propanoyl]amino}benzyl)pyrrolidine-1-carboxylate (i-78)





Step A: *Tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-[4-((2*S*)-2-[[*(9H*-fluoren-9-yloxy)carbonyl](methylamino)propanoyl}amino)benzyl]-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate

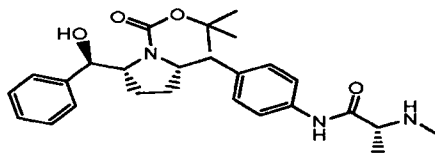
To a stirred solution of 0.192 g (0.5 mmol) of intermediate 17 in 4 mL of dichloromethane under an atmosphere of nitrogen was added 0.203 g (0.625 mmol) of commercially available (2*S*)-2-[[*(9H*-fluoren-9-yloxy)carbonyl](methylamino)propanoic acid followed by 0.014 g (0.10 mmol) of 1-hydroxy-7-azabenzotriazole and 0.144 g (0.750 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride. The resulting suspension was stirred at ambient temperature for 24 h. The crude reaction mixture was diluted with 25 mL of dichloromethane, washed with water then dried over magnesium sulfate. The mixture was filtered and evaporated to dryness *in vacuo* to afford the crude title compound which was used without further purification. LC-MS: *m/z* (ES) 690 (MH)⁺.

Step B: *Tert*-butyl (2*R*,5*S*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-(4-[[*(2S*)-2-(methylamino)propanoyl]amino}benzyl)pyrrolidine-1-carboxylate

To a solution of 0.410 g (0.593 mmol) of *tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-[4-((2*S*)-2-[[*(9H*-fluoren-9-yloxy)carbonyl](methylamino)propanoyl}amino)benzyl]-5-[(*R*)-hydroxy(pyridin-3-yl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate from step A above in 3 mL of anhydrous THF was added 0.152 g (1.78 mmol) of piperidine. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 24 h and then was diluted with 25 mL of dichloromethane. The mixture was washed with water then dried over magnesium sulfate. The mixture was filtered and evaporated to dryness *in vacuo* to afford the crude title compound which was used without further purification. LC-MS: *m/z* (ES) 468 (MH)⁺.

25 INTERMEDIATE 79

Tert-butyl (2*R*,5*S*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-(4-[[*(2R*)-2-(methylamino)propanoyl]amino}benzyl)pyrrolidine-1-carboxylate (i-79)

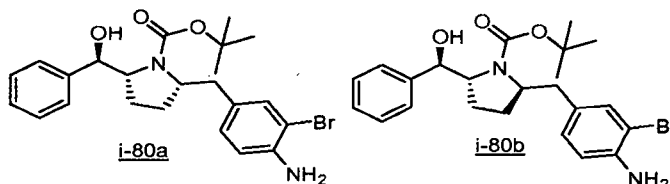


Intermediate 79 was prepared from Intermediate i-13a and commercially available (2*R*)-2-[[*(9H*-fluoren-9-yloxy)carbonyl](methylamino)propanoic acid following the procedure outlined for the synthesis of Intermediate 78. LC-MS: *m/z* (ES) 468 (MH)⁺.

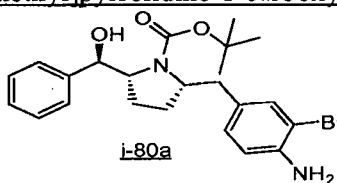
INTERMEDIATES 80a and 80b

Tert-butyl (2*S*,5*R*)-2-(4-amino-3-bromobenzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-80a);

Tert-butyl (2*R*, 5*R*)-2-(4-amino-3-bromobenzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-80b)

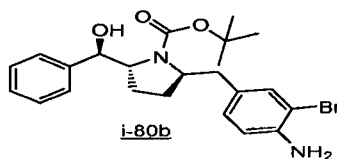


Step A: *Tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-amino-3-bromobenzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-80a)



To a solution of *tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (intermediate i-13a, 214 mg, 0.559 mmol) in DMF (2 mL) cooled to 0°C via ice/water bath was added NBS (100 mg, 0.559 mmol) and the resulting solution stirred for 1.5 h allowing to warm to rt. The mixture was evaporated under vacuum and the residue purified via Biotage Horizon MPLC using a gradient of 0-40% ethyl acetate in hexane to afford the product (232 mg, 90%) as a white foam. LC-MS: *m/z* (ES) 483 (MNa)⁺ and 485 (MNa+2)⁺.

Step B: *Tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-(4-amino-3-bromobenzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-80b)



To a solution of *tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (intermediate i-13b, 108 mg, 0.282 mmol) in DMF (1.5 mL) cooled to 0°C via ice/water bath was added NBS (55.3 mg, 0.311 mmol) and the resulting solution stirred for 3 h allowing to warm to rt. The mixture was evaporated under vacuum and the residue purified via Biotage Horizon MPLC using a gradient of 0-40% ethyl acetate in hexane to afford the product (83.9 mg, 64%) as a white foam. LC-MS: *m/z* (ES) 483 (MNa)⁺ and 485 (MNa+2)⁺.

Biological Assays: The following in vitro assays are suitable for screening compounds that have selective β_3 agonist activity:

SL

Functional Assay: cAMP production in response to ligand is measured according to Barton, *et al.* (1991, Agonist-induced desensitization of D2 dopamine receptors in human Y-79 retinoblastoma cells. *Mol. Pharmacol.* v3229:650-658) modified as follows. cAMP production is measured using a homogenous time-resolved fluorescence resonance energy transfer immunoassay (LANCET[™], Perkin Elmer) according to the manufacture's instructions. Chinese hamster ovary (CHO) cells, stably transfected with the cloned β -adrenergic receptor (β 1, β 2 or β 3) are harvested after 3 days of subculturing. Harvesting of cells is done with Enzyme-free Dissociation Media (Specialty Media). Cells are then counted and resuspended in assay buffer (Hank's Balanced salt solution supplemented with 5mM HEPES, 0.1% BSA) containing a phosphodiesterase inhibitor (IBMX, 0.6mM). The reaction is initiated by mixing 6,000 cells in 6 μ L with 6 μ L Alexa Fluor labeled cAMP antibody (LANCET[™] kit) which is then added to an assay well containing 12 μ L of compound (diluted in assay buffer to 2X final concentration). The reaction proceeds for 30 min at room temperature and is terminated by the addition of 24 μ L detection buffer (LANCET[™] kit). The assay plate is then incubated for 1 h at room temperature and time-resolved fluorescence measured on a Perkin Elmer Envision reader or equivalent. The unknown cAMP level is determined by comparing fluorescence levels to a cAMP standard curve.

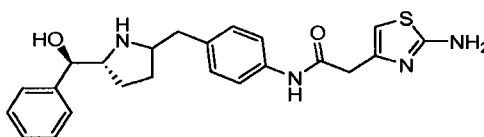
The non-selective, full agonist β -adrenergic ligand isoproterenol is used at all three receptors to determine maximal stimulation. The human β 3 adrenergic receptor (AR) selective ligand (S)-N-[4-[2-[[2-hydroxy-3-(4-hydroxyphenoxy)propyl]amino]ethyl]-phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide is used as a control in all assays. Isoproterenol is titrated at a final concentration in the assay of 10^{-10} M to 10^{-5} and the selective ligand (S)-N-[4-[2-[[2-hydroxy-3-(4-hydroxyphenoxy)propyl]amino] ethyl]phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide is titrated at the β 3 receptor at concentration of 10^{-10} M to 10^{-5} M. Unknown ligands are titrated at all 3 β -adrenergic receptor subtypes at a final concentration in the assay of 10^{-10} M to 10^{-5} M to determine the EC_{50} . The EC_{50} is defined as the concentration of compound that gives 50% activation of its own maximum. Data are analyzed using Microsoft Excel and Graphpad Prism or an internally developed data analysis software package.

Binding Assay: Compounds are also assayed at the β 1 and β 2 receptors to determine selectivity. All binding assays are run using membranes prepared from CHO cells recombinantly expressing β 1 or β 2 receptors. Cells are grown for 3-4 days post splitting; the attached cells are washed with PBS and then lysed in 1mM Tris, pH 7.2 for 10 min on ice. The flasks are scraped to remove the cells and the cells then homogenized using a Teflon/glass homogenizer. Membranes are collected by centrifuging at 38,000 x g for 15 min at 4°C. The pelleted membranes are resuspended in TME buffer (50 mM Tris, pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 2 mM EDTA) at a concentration of 1 mg protein/mL. Large batches of membranes can be prepared, aliquoted and stored at -70°C for up to a year without loss of potency. The binding assay is performed by incubating together membranes (2-5 μ g of protein), the radiolabelled tracer ^{125}I -

cyanopindolol (^{125}I -CYP, 45pM), 200 μg of WGA-PVT SPA beads (GE Healthcare) and the test compounds at final concentrations ranging from 10^{-10} M to 10^{-5} M in a final volume of 200 μL of TME buffer containing 0.1% BSA. The assay plate is incubated for 1 h with shaking at room temperature and then placed in a Perkin Elmer Trilux scintillation counter. The plates are
 5 allowed to rest in the Trilux counter for approximately 10 h in the dark prior to counting. Data are analyzed using a standard 4-parameter non-linear regression analysis using either Graphpad Prism software or an internally developed data analysis package. The IC_{50} is defined as the concentration of the compound capable of inhibiting 50% of the binding of the radiolabelled tracer (^{125}I -CYP). A compound's selectivity for the β_3 receptor may be determined by
 10 calculating the ratio $(\text{IC}_{50} \beta_1 \text{ AR}, \beta_2 \text{ AR})/(\text{EC}_{50} \beta_3 \text{ AR})$.

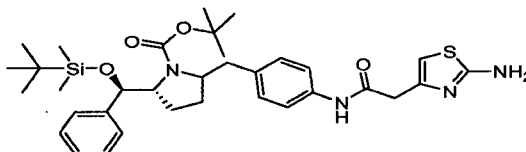
EXAMPLE 1

2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[4-({(5R)-[(R)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidinyl)methyl}phenyl]acetamide



15

Step A: Tert-butyl (5R)-2-(4-{{(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetyl}amion}benzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate

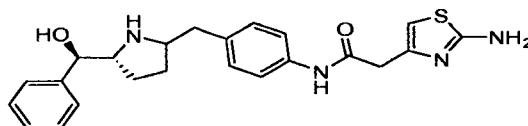


To a solution of 10 mg (5:1 mixture cis/trans, 0.02 mmol) of *tert*-butyl(5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-3) and (2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetic acid (3.18 mg, 0.02 mmol) in 0.5 mL anhydrous DMF was added a 0.5 M solution of HOAt in DMF (0.04 mL, 0.02 mmol) followed by EDC (5.8 mg, 0.03 mmol) and DIEA (3.5 μL , 0.02 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature under nitrogen atmosphere for 16 h. The mixture was washed with water and
 20 extracted with dichloromethane (2 x 2 mL). The organics were combined, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC plate (500 μM) eluting with 5% MeOH in dichloromethane to afford the product (10.3 mg, 81%). m/z (ES) 637 (MH) $^+$, 659 (MNa) $^+$.

Step B: 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[4-({(5R)-[(R)hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidinyl)methyl}phenyl]acetamide

30

52

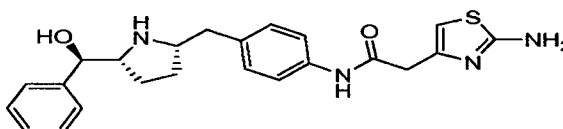


To a solution of 7 mg (0.01 mmol) of *tert*-butyl (5*R*)-2-(4-{{(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetyl}amion}benzyl)-5-[(*R*)-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate in 0.20 mL methanol (from Step A) was added 0.20 mL conc. HCl and the reaction mixture stirred at room temperature for 1 h. Azeotrop with toluene (2x) to remove water. The residue was taken up in acetonitrile/water/MeOH (9:1:1) and purified on the Gilson HPLC eluting with a 0-50% gradient of acetonitrile/water with 0.05% TFA buffer. The fractions containing the product were combined, frozen, and lyophilized to give a white foam (3.3 mg, 71%). *m/z* (ES) 423 (MH)⁺. (~5:1 mixture) ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 7.56 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, 7.8 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H) 7.35-7.32 (m, 0.8H) 7.32-7.29 (m, 0.2H minor isomer), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1.7H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.3H minor isomer) 6.67 and 6.66 (br s, 0.2/0.8H, totaling 1H). 4.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H) 3.14 (dd, *J* = 6.1, 13.8 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 9.1, 13.8 Hz, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 3H).

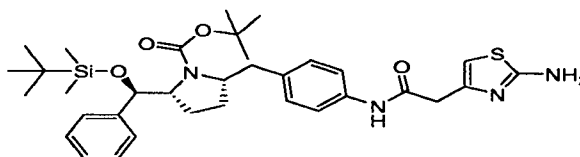
Using the Biological Assays described above, the human β3 functional activity of Example 1 was determined to be between 1 to 10 nM.

EXAMPLE 2

2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[4-((2*S*, 5*R*)-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidinyl)methyl]phenyl]acetamide

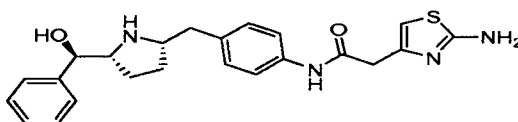


Step A: *Tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-{{(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetyl}amion}benzyl)-5-[(*R*)-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate



The title compound was prepared from *tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (i-4a) and (2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetic acid according to the procedure of Example 1, step A. The crude product was purified by preparative TLC plate eluting with 5% MeOH in dichloromethane to afford the product (4.1 mg, 21%). *m/z* (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺.

Step B: 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[4-((2*S*, 5*R*)-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidinyl)methyl]phenyl]acetamide

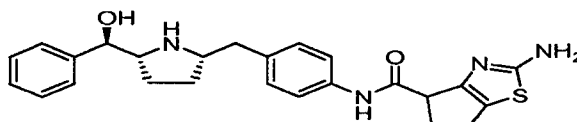


The title compound was prepared from 4 mg of *tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-{{(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetyl}amion}benzyl)-5-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (from Step A) according to the procedure of Example 1, step B. The crude product was purified on the Gilson HPLC eluting with a 0-50% gradient of acetonitrile/water with 0.05% TFA buffer. The fractions containing the product were combined, frozen, and lyophilized to give a white foam (3.3 mg, 71%). *m/z* (ES) 423 (MH)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 7.55 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, 7.8 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H) 7.35-7.33 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (br s, 1H). 4.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.80-3.72 (m, 4H) 3.14 (dd, *J* = 6.1, 13.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 9.1, 13.8 Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 3H).

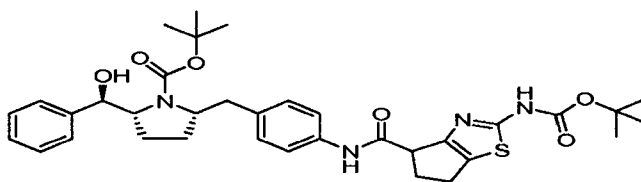
Using the Biological Assays described above, the human β₃ functional activity of Example 2 was determined to be between 1 to 10 nM.

15 EXAMPLE 3

2-Amino-*N*-[4-{{{(2*S*, 5*R*)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}phenyl]-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxamide



Step A: *Tert*-butyl-(2*S*, 5*R*)-2-(4[{{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta [α] [1,3] thiazol-4-yl}carbonyl)amino]benzyl}-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate

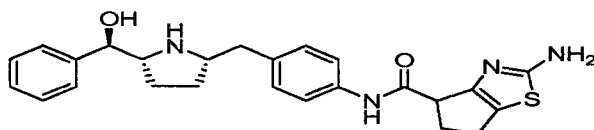


To a solution of 220 mg (0.58 mmol) of *tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl] pyrrolidine-1-carboxylate (i-13a) and 164 mg (0.58 mmol) of 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxylic acid (i-8) in anhydrous DMF (5 mL) was added EDC (165 mg, 0.86 mmol), HOBt (132 mg, 0.86 mmol) and Hunig's Base (0.3 mL, 1.7 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature overnight. Poured into water (50 mL) and extracted with EtOAc (3 x 30 mL), combined EtOAc layers washed with water (2 x 50 mL), sat. NaCl (25 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Residue purified by MPLC (Biotage Horizon: FLASH 25+M) eluent: 100%

Hexanes (100 mL), gradient 0 to 35% EtOAc in Hexanes (750 mL), then 35% EtOAc in Hexanes (600 mL). Diastereoisomers separated by chiral HPLC on AD column (eluent: 25% IPA in Heptane) first eluting isomer (134 mg, 36%) second eluting isomer (126 mg, 34%) both as white foams.

5

Step B: 2-Amino-N-[4-{{(2*S*, 5*R*)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}phenyl]-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta [α] [1,3] thiazole-4-carboxamide



To a solution of 126 mg (0.19 mmol) of *tert*-butyl-(2*S*, 5*R*)-2-([2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta [α] [1,3] thiazol-4-yl)carbonyl)amino]benzyl]-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (from step A, second eluting isomer) in DCM (3 mL) was added trifluoroacetic acid (3.0 mL, 38mmol) the resulting mixture stirred at room temperature for 4 h. The mixture was evaporated and passed through an SCX cartridge eluting with 2 M NH₃ in methanol to free up the base. Product purified by PREP- TLC 2x [20 x 20cm x 1000micron] eluent: 15% MeOH in DCM + 1% NH₄OH and product lyophilized to give the title compound (65 mg, 75%) as a white fluffy solid. *m/z* (ES) 449 (MH)⁺. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.00 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.21 (t, *J* = 6.9, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.3, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.10 (m, 1H) 2.78 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.39 (m, 2H).

Product from step A [first eluting isomer] (134 mg, 0.207 mmol) was deprotected in similar fashion to give the title compound (44 mg, 48%) as a white fluffy solid. *m/z* (ES) 449 (MH)⁺.

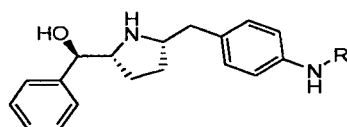
Using the Biological Assays described above, the human β₃ functional activity of Example 3 was determined to be less than 1 nM.

EXAMPLES 4-10

Using procedures similar to those described above, Examples 4-10 were prepared from the appropriate starting materials.

Using the Biological Assays described above, the human β₃ functional activity of each compound was determined and shown in the following table.

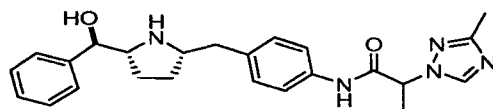
TABLE 4



EXAMPLE NUMBER	R	MW	MS (ES) (MH) ⁺	Human β 3 Binding
4		468.56	469.50	1 – 10 nM
5		418.49	419.24	1 – 10 nM
6		432.53	433.50	1 – 10 nM
7		468.56	469.52	1 – 10 nM
8		418.50	419.48	1 – 10 nM
9		418.50	419.48	1 – 10 nM
10		417.51	418.50	1 – 10 nM

EXAMPLE 11

- 5 *N*-(4-(((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-hydroxy(phenyl)methyl)pyrrolidin-2-yl)methyl)phenyl)-2-(3-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propanamide



- A mixture of i-13a (2.00 g, 5.23 mmol), 2-(3-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propanoic acid i-56 (1.00 g, 5.23 mmol), HOAt (1.307 mL, 0.784 mmol), and EDC (2.005 g, 10.46 mmol) in DMF (20 mL) was stirred at room temperature for 10 min. The reaction mixture was quenched with aqueous sodium bicarbonate and extracted with EtOAc. The crude product was purified by column chromatography (0-3% MeOH (10% NH₄OH) in DCM. After evaporation, the product was further purified by chiral HPLC (AD column, 30% IPA/Heptanes) to give the pure boc protected intermediate, which was dissolved in a minimal volume of dioxane and 4 M HCl in dioxane was added. After 2 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the HCl salt of the title compound. Basic

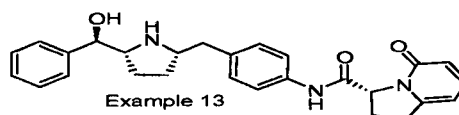
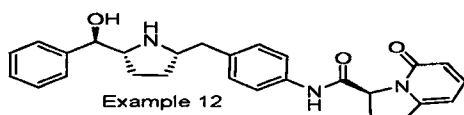
5A

reverse phase HPLC (0.1% NH₄OH in H₂O, MeCN) yielded the desired free base of the title compound. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 13 Hz, 2 H) 7.35-7.29 (m, 4 H), 7.26-7.20 (m, 4 H), 5.20 (q, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.27-3.22 (m, 2 H), 2.80-2.72 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.82 (d, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.79-1.73 (m, 1 H), 1.52-1.48 (m, 3 H). ESI-MS calculated for C₂₄H₂₉N₅O₂: Exact Mass: 419.23, found 420.35.

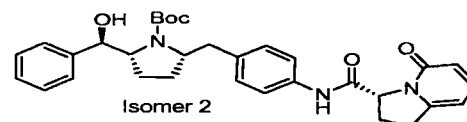
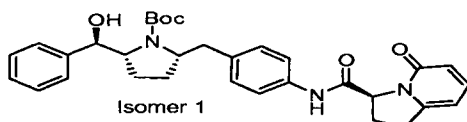
Using the Biological Assays described above, the human β3 functional activity of Example 11 was determined to be between 1 to 10 nM.

EXAMPLES 12 and 13

- 10 (3*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxamide (Example 12) and (3*R*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxamide (Example 13)

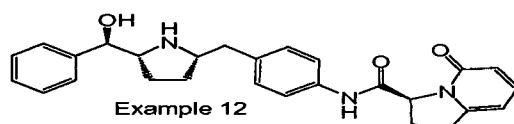


- 15 **Step A:** *Tert*-butyl (2*R*,5*S*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-[4-({[(3*S*)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]carbonyl}amino)benzyl]pyrrolidine-1-carboxylate (isomer 1) and *tert*-butyl (2*R*,5*S*)-2-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-[4-({[(3*R*)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]carbonyl}amino)benzyl]pyrrolidine-1-carboxylate (isomer 2)



- 20 To a solution of 0.610 g (1.60 mmol) of Intermediate i-13a and 0.300 g (1.67 mmol) of Intermediate i-46 in 3.2 mL of anhydrous *N,N*-dimethylformamide under an atmosphere of nitrogen was added 0.033 g (0.24 mmol) of 1-hydroxy-7-azabenzotriazole followed by 0.336 g (1.75 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
- 25 hydrochloride. The resulting suspension was stirred at ambient temperature for 30 min, quenched with water, and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 50-100% gradient of ethyl acetate in hexanes to afford the title compounds as a mixture of diastereomers in a 97:3
- 30 ratio. The two diastereomers were separated by chiral HPLC employing a Daicel CHIRALPAK® AD® column (eluent: 40% IPA in Heptane). The first eluting diastereomer was designated as Isomer 2 and is a colorless solid (0.020 g, 2.3%). LC-MS: *m/z* (ES) 544.2 (MH)⁺. The second eluting diastereomer was designated as Isomer 1 and is a colorless solid (0.650 g, 75%). LC-MS: *m/z* (ES) 544.2 (MH)⁺.

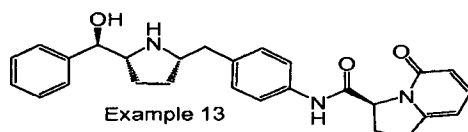
Step B (Ex. 12): (3*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxamide



5 A solution of 0.500 g (0.920 mmol) of Isomer 1 from step A above in 2 mL of isopropanol under an atmosphere of nitrogen was added 4.0 mL of a 4.0 M solution of anhydrous hydrogen chloride in 1,4-dioxane. The reaction mixture was stirred for 1 h and then evaporated to dryness *in vacuo*. The crude reaction mixture was purified by reverse phase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-75% 0.01% trifluoroacetic acid in acetonitrile/ 0.01% trifluoroacetic acid in
10 water gradient). The pure fractions were lyophilized overnight then dissolved in a mixture of 10 mL of chloroform and 4 mL of a saturated aqueous bicarbonate solution. The biphasic mixture was stirred vigorously for 10 min, then the layers were separated. The aqueous phase was extracted with chloroform (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated *in vacuo* to afford the title compound
15 (Example 12) as a white solid (0.39 g, 95%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.89 (s, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.38-3.36 (m, 2H), 5.24 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.35-3.23 (m, 3H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 444.0 (MH)⁺.

20

Step B (Ex. 13): (3*R*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxamide



25 The same procedure was employed for the deprotection of Isomer 2 from step A above to afford the title compound (Example 13) as a single diastereomer. LC-MS: *m/z* (ES) 444.0 (MH)⁺.

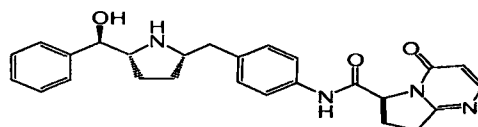
Using the Biological Assays as described above, the human β3 functional activities of Examples 12 and 13 were determined to be between 1 to 10 nM and less than 1 nM, respectively.

30

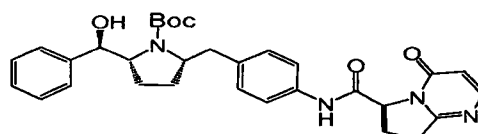
EXAMPLE 14

(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*, 5*R*)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-α]pyrimidine-6-carboxamide

55



Step A: Tert-butyl(2R, 5S)-2-[(R)-hydroxy(phenyl)methyl]-5-[4-({[(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-α]pyrimidin-6-yl]carbonyl}amino)benzyl]pyrrolidine-1-carboxylate

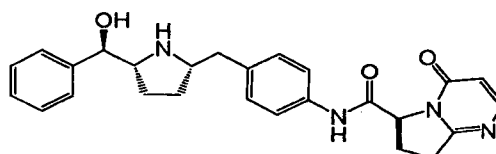


5

To a solution of i-13a (21.4 g, 55.9 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (100 ml) at 0 °C was added [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-α]pyrimidine-6-carboxylic acid (i-44, 11.1 g, 61.5 mmol), followed by 1-hydroxybenzotriazole (7.55 g, 55.9 mmol), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (16.1 g, 84.0 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (29.2 ml, 168 mmol). The reaction mixture was stirred from 0 °C to ambient temperature for 2 h. Water (600 ml) was added and it was extracted with dichloromethane (600 ml x 2). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After removal of the volatiles, the residue was purified by using a Biotage Horizon® system (0-5% then 5% methanol with 10% ammonia/dichloromethane mixture) to afford the title compound which contained 8% of the minor diastereomer. It was further purified by supercritical fluid chromatography (chiral AS column, 40% methanol) to afford the title compound as a pale yellow solid (22.0 g, 72%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.61 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 13.1, 9.0 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.71-1.49 (m, 13H). LC-MS 567.4 (M+23).

20

Step B: (6S)-N-[4-({(2S, 5R)-5-[(R)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-α]pyrimidine-6-carboxamide



25

To a solution of the intermediate from Step A (2.50 g, 4.59 mmol) in dichloromethane (40 ml) was added trifluoroacetic acid (15 ml). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 h. After removal of the volatiles, saturated NaHCO₃ was added to make the pH value to 8-9. The mixture was then extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After concentration, crystallization from methanol/acetonitrile afforded the title compound as a white solid (1.23g, 60%). ¹H NMR

30

(DMSO-*d*₆): δ 10.40 (s, 1H), 7.91 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 5.10 (br, 1H), 4.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.66-2.51 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H). LC-MS 445.3 (M+1).

5 Using the Biological Assays as described above, the human β3 functional activity of Example 14 was determined to be between 11 to 100 nM.

EXAMPLES 15-41

10 Using procedures similar to those described above the following Examples were prepared from the appropriate starting materials. Diastereomers were separated by chiral HPLC using the methods as described below.

Method A: Diastereoisomers separated by HPLC using a ChiralPAK AD column, eluting with solvent mixtures of IPA, acetonitrile or ethanol in either heptane or hexanes, with first eluting isomer labeled as isomer 1 and second eluting labeled isomer 2.

Method B: Diastereoisomers separated by HPLC using a ChiralCEL OD column, eluting with solvent mixtures of IPA, acetonitrile or ethanol in either heptane or hexanes, with first eluting isomer labeled as isomer 1 and second eluting labeled isomer 2.

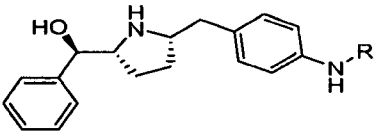
Method C: Diastereoisomers separated by HPLC using a Pirkle (R,R)-WHELK-O column, eluting with solvent mixtures of IPA, acetonitrile or ethanol in either heptane or hexanes, with first eluting isomer labeled as isomer 1 and second eluting labeled isomer 2.

Method D: Diastereoisomers separated by HPLC using Daicel CHIRALCEL® OJ® column, eluting with solvent mixtures of IPA or ethanol in either heptane or hexanes, with first eluting isomer labeled as isomer 1 and second eluting labeled isomer 2.

Method E: Diastereoisomers separated by HPLC using Daicel CHIRALPAK® AS® column eluting, with solvent mixtures of IPA or ethanol in either heptane or hexanes, with first eluting isomer labeled as isomer 1 and second eluting labeled isomer 2.

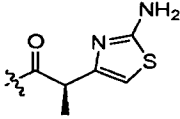
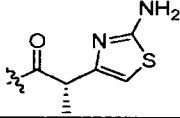
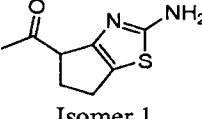
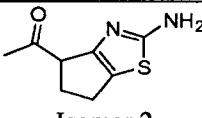
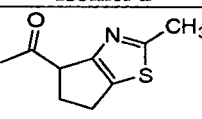
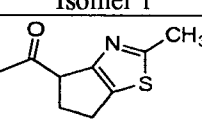
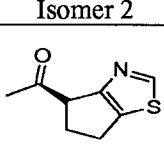
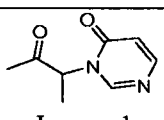
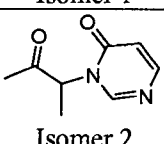
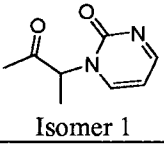
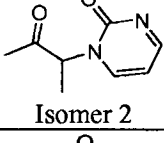
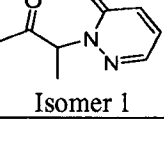
30 Using the Biological Assays described above, the human β3 functional activity of each compound was determined and shown in the following table.

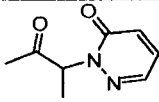
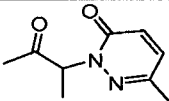
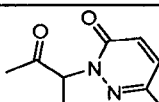
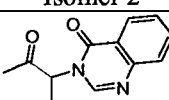
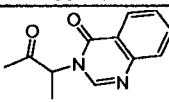
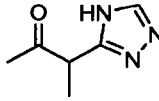
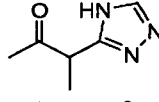
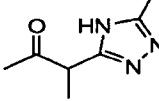
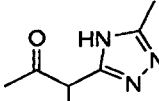
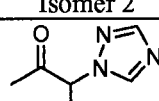
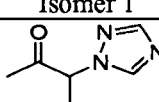
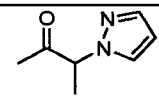
TABLE 5



EXAMPLE	R	MW	MS (ES)	CHIRAL	Human β ₃
---------	---	----	---------	--------	----------------------

86

NUMBER			(MH) ⁺	COLUMN	Functional
15		436.58	437.50	A	less than 1 nM
16		436.58	437.80	A	less than 1 nM
17	 Isomer 1	448.59	449.50	A	1-10 nM
18	 Isomer 2	448.59	449.50	A	less than 1 nM
19	 Isomer 1	447.60	448.60	A	1-10 nM
20	 Isomer 2	447.60	448.60	A	less than 1 nM
21		433.39	434.40	Made from chiral starting material	less than 1 nM
22	 Isomer 1	432.53	433.50	A	1-10 nM
23	 Isomer 2	432.53	433.50	A	1-10 nM
24	 Isomer 1	432.53	433.50	B	1-10 nM
25	 Isomer 2	432.53	433.50	B	less than 1 nM
26	 Isomer 1	432.53	433.50	B	1-10 nM

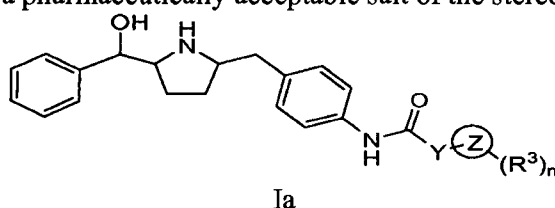
27	 Isomer 2	432.53	433.50	B	1-10 nM
28	 Isomer 1	446.55	447.53	E	1-10 nM
29	 Isomer 2	446.55	447.53	E	1-10 nM
30	 Isomer 1	482.53	483.50	D	1-10 nM
31	 Isomer 2	482.53	483.50	D	less than 1 nM
32	 Isomer 1	405.50	406.46	C	1-10 nM
33	 Isomer 2	405.50	406.46	C	1-10 nM
34	 Isomer 1	419.52	420.46	C	1-10 nM
35	 Isomer 2	419.52	420.46	C	1-10 nM
36	 Isomer 1	405.50	406.46	A	1-10 nM
37	 Isomer 2	405.50	406.46	A	1-10 nM
38	 Isomer 1	404.32	405.50	A	1-10 nM

39	 Isomer 2	404.52	405.50	A	1-10 nM
40	 Isomer 1	431.54	432.50	A	1-10 nM
41	 Isomer 2	431.54	432.50	A	1-10 nM

While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various changes, modifications and substitutions can be made therein without departing from the spirit and scope of the invention. For example, effective dosages other than the particular dosages as set forth herein above may be applicable as a consequence of variations in the responsiveness of the mammal being treated for any of the indications for the active agents used in the instant invention as indicated above. Likewise, the specific pharmacological responses observed may vary according to and depending upon the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with the objects and practices of the present invention. It is intended, therefore, that the invention be defined by the scope of the claims which follow and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula Ia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the stereoisomer thereof:



wherein

n is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;

Y is selected from the group consisting of:

- (1) C₁-C₅ alkanediyl, C₂-C₅ alkenediyl, and C₂-C₅ alkynediyl, wherein each of alkanediyl, alkenediyl and alkynediyl is optionally substituted with one to three groups independently selected from halogen, -OR^a, and -S(O)_p-C₁-C₃ alkyl, wherein p is 0, 1, or 2;
- (2) -(CR^aR^a)_j-Q-(CR^aR^a)_k, wherein j and k are integers independently selected from 0, 1 and 2,
- (3) a bond, and
- (4) phenylene optionally substituted with one to three groups independently selected from R¹;

Z is selected from the group consisting of:

- (1) phenyl,
- (2) a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen,
- (3) a benzene ring fused to a C₅-C₁₀ carbocyclic ring,
- (4) a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen fused to a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen, and
- (5) a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen fused to a C₅-C₁₀ carbocyclic ring;

R¹ is selected from the group consisting of:

- (1) C₁-C₅ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms,
- (2) C₃-C₆ cycloalkyl,
- (3) halogen,
- (4) nitro,
- (5) cyano,
- (6) -C(O)R^a,
- (7) -C(O)₂R^a,

56

(8) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, and(9) $-\text{QR}^{\text{b}}$;

R^3 is selected from the group consisting of:

5 (1) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl optionally substituted with 1 to 5 groups independently selected from halogen, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$, and $-\text{CONR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$,

(2) $-(\text{CH}_2)_t\text{-phenyl}$ or $-(\text{CH}_2)_t\text{-O-phenyl}$, wherein t is 0, 1, 2, 3, 4, or 5, and wherein said phenyl in each is optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from halogen, $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms, and $-\text{OR}^{\text{a}}$,

(3) oxo,

10 (4) thioxo,

(5) halogen,

(6) $-\text{CN}$,(7) $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl,15 (8) $-(\text{CH}_2)_t\text{-heterocyclic ring}$ or $-(\text{CH}_2)_t\text{-O-heterocyclic ring}$, wherein t is 0, 1, 2, 3,

4, or 5, and wherein the heterocyclic ring in each is a 5- or 6-membered ring with from 1 to 4

heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen, and wherein said heterocyclic ring is

optionally ortho-fused to a benzene ring, and optionally substituted with 1 to 3 groups

independently selected from halogen, $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms, and $-\text{OR}^{\text{a}}$,20 (9) $-\text{OR}^{\text{a}}$,(10) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$,(11) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$,(12) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$,(12) $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$,25 (13) $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$,(14) $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, and(15) $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$;

R^{a} is selected from the group consisting of hydrogen and $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms;

30 R^{b} is selected from the group consisting of:

(1) hydrogen,

(2) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl optionally substituted with 1 to 5 groups selected from the

group consisting of:

(a) hydroxy,

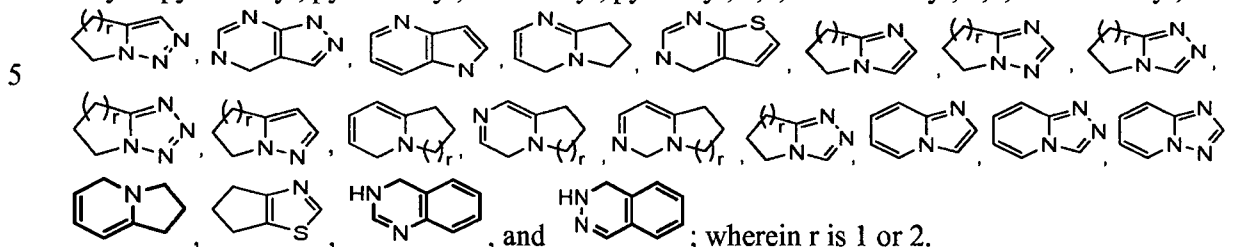
35 (b) halogen,

(c) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$,(d) $-\text{S}(\text{O})_p\text{-C}_1\text{-C}_3$ alkyl, wherein p is 0, 1, or 2;(e) $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl,

- (f) C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with 1 to 5 halogens, and
 (g) phenyl optionally substituted with 1 to 5 groups independently
 selected from the group consisting of halogen, nitro, -NR^aR^a, trifluoromethyl, trifluoromethoxy,
 C₁-C₅ alkyl and -OR^a,
- 5 (3) C₃-C₈ cycloalkyl, and
 (4) phenyl optionally substituted with 1 to 5 groups selected from the group
 consisting of:
- (a) halogen,
 (b) nitro,
 10 (c) -NR^aR^a,
 (d) -OH,
 (e) C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with 1 to 5 halogens,
 (f) -S(O)_p-C₁-C₆ alkyl, wherein p is 0, 1, or 2; and
 (g) C₁-C₆ alkyl optionally substituted with up to 5 groups selected from
 15 hydroxy, halogen, trifluoromethyl, cyano, -CO₂R^a, C₃-C₈ cycloalkyl, and -QR^c;
 R^c is selected from the group consisting of:
- (1) Z optionally substituted with up to 5 groups selected from halogen,
 trifluoromethyl, cyano, C₁-C₅ alkyl and C₁-C₅ alkoxy, and
 (2) C₁-C₆ alkyl; and
- 20 Q is selected from the group consisting of:
- (1) -N(R^a)-,
 (2) -O-, and
 (3) -S(O)_p-, wherein p is 0, 1, or 2.
- 25 2. The compound of Claim 1 wherein Y is methylene, -CH(CH₃)- or a bond.
3. The compound of Claim 1 wherein Z is selected from the group consisting
 of:
- (1) a 5-membered heterocyclic ring having one nitrogen atom and 0 to 3
 30 additional heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur,
 (2) a 6-membered heterocyclic ring having 1, 2 or 3 nitrogen atoms, or 1
 nitrogen atom and one oxygen or sulfur atom,
 (3) a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected
 from oxygen, sulfur and nitrogen fused to a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4
 35 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen, and
 (4) a 5- or 6-membered heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected
 from oxygen, sulfur and nitrogen fused to a C₅-C₁₀ carbocyclic ring.

59

4. The compound of Claim 3 wherein Z is selected from the group consisting of thiazolyl, oxazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, pyrimidinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, pyrazinyl, dihydropyrazinyl, pyridazinyl, dihydropyridazinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl,

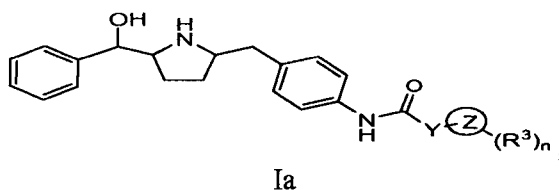


10 5. The compound of Claim 1 wherein R³ is selected from the group consisting of:

- (1) C₁-C₆ alkyl optionally substituted with halogen or -OR^a,
- (2) oxo,
- (3) halogen,
- (4) -OR^a,
- 15 (5) -C(O)NR^aR^a, and
- (6) -NR^aR^a;

wherein R^a is as defined in Claim 1.

20 6. A compound of Formula Ia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the stereoisomer thereof:

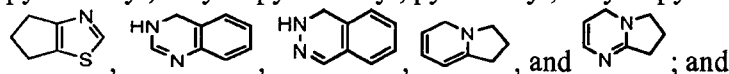


wherein

n is 0, 1 or 2;

25 Y is selected from the group consisting of methylene, -CH(CH₃)- and a bond;

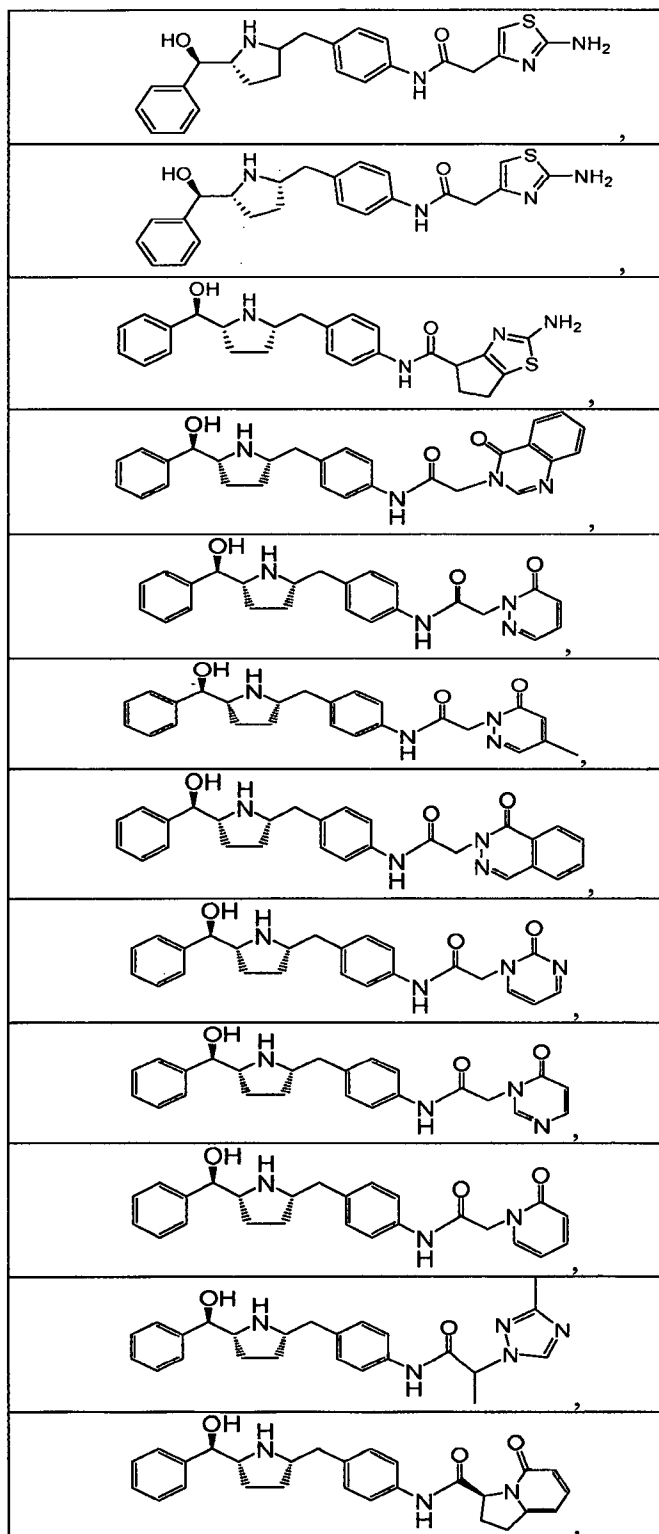
Z is selected from the group consisting of thiazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, 1,2,4-triazolyl, pyrimidinyl, dihydropyrimidinyl, pyridazinyl, dihydropyridazinyl, pyrazolyl,

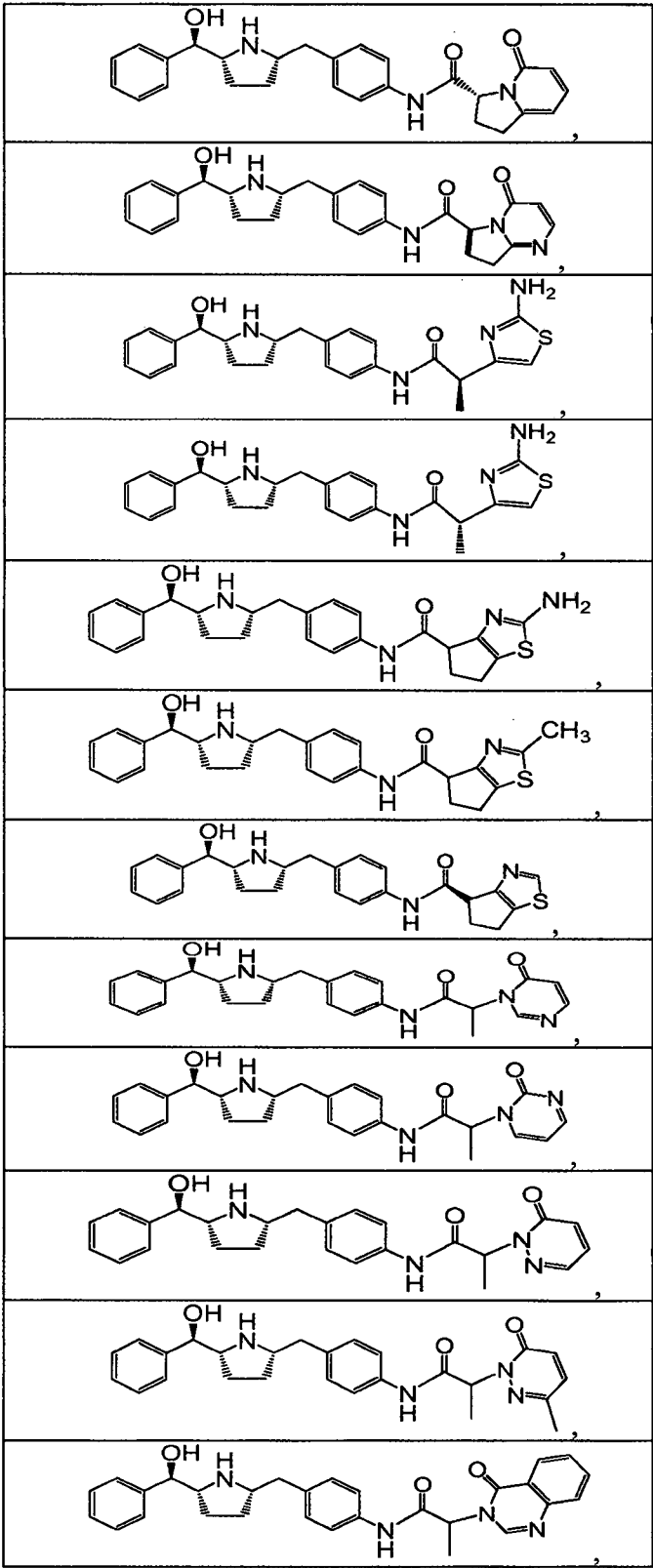


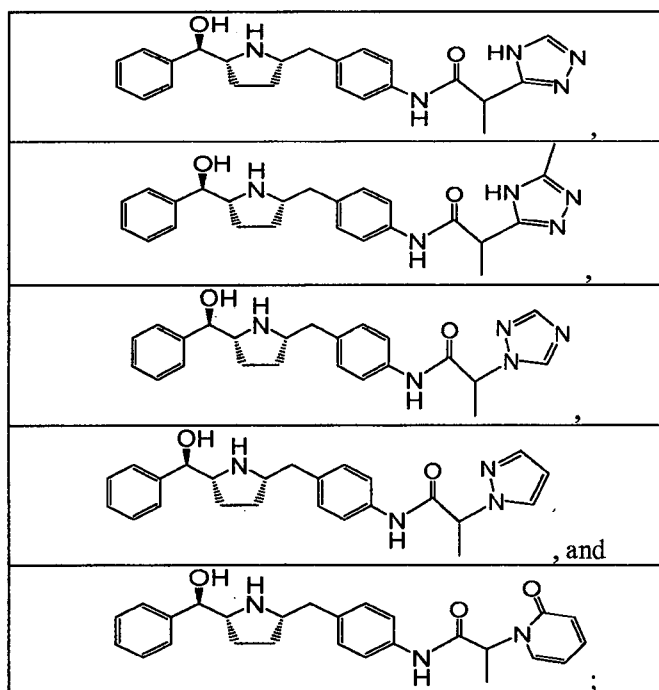
R³ is selected from the group consisting of:

- 30
- (1) methyl,
 - (2) oxo, and
 - (3) -NH₂.

7. A compound selected from the group consisting of:

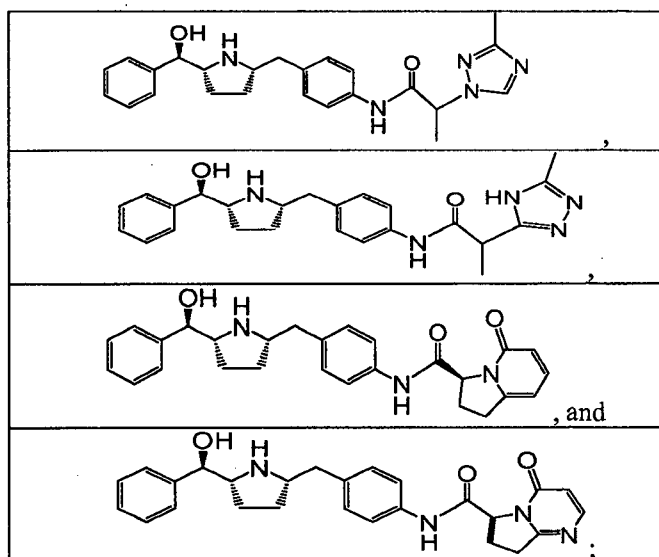






or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the stereoisomer thereof.

- 5 8. The compound of Claim 7, wherein the compound is selected from the group
consisting of:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the stereoisomer thereof.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

10. A method for the treatment or prevention of a disease or disorder mediated by the activation of β 3-adrenoceptor, wherein the method comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

11. The method of Claim 10 wherein the disease or disorder is selected from the group consisting of (1) overactive bladder, (2) urinary incontinence, (3) urge urinary incontinence and (4) urinary urgency.

12. Use of a compound of Claim 1 in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or disorder mediated by the activation of β 3-adrenoceptor.

13. A method for the treatment or prevention of a disease or disorder mediated by the activation of β 3-adrenoceptor, wherein the method comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 and a muscarinic receptor antagonist.

14. The method of Claim 13 wherein the disease or disorder is selected from the group consisting of (1) overactive bladder, (2) urinary incontinence, (3) urge urinary incontinence and (4) urinary urgency.

15. Use of a compound of Claim 1 and a second active agent in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or disorder mediated by the activation of β 3-adrenoceptor.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/039249

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D403/12 C07D417/12 C07D471/04 C07D487/04
A61P13/00 A61K31/4178 A61K31/506

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2007/185136 A1 (COURTEMANCHE GILLES [FR] ET AL) 9 August 2007 (2007-08-09) claims 1,8; compound 1	1-15
A	US 2002/028835 A1 (HU BAIHUA [US] ET AL) 7 March 2002 (2002-03-07) paragraph [0006]; claim 1 paragraph [0319] - paragraph [0321]	1-15
A	WO 03/072572 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 4 September 2003 (2003-09-04) page 1 - page 3; claims; examples	1-15
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

E earlier document but published on or after the International filing date

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

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

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

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August 2009

Date of mailing of the international search report

31/08/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Helps, Ian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/039249

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	H.P. KAISER ET. AL.: "Catalytic Hydrogenation of Pyrroles at Atmospheric Pressure" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 49, no. 22, 1984, pages 4203-9, XP002541921 Page 4205, compound 20a -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/039249

PC1/032009/039249

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007185136	A1	09-08-2007	AR 050364 A1	18-10-2006
			AU 2005279088 A1	09-03-2006
			BR PI0513068 A	22-04-2008
			CA 2577220 A1	09-03-2006
			CN 101090892 A	19-12-2007
			EP 1776347 A1	25-04-2007
			FR 2874011 A1	10-02-2006
			WO 2006024779 A1	09-03-2006
			JP 2008509115 T	27-03-2008
			KR 20070053726 A	25-05-2007
			UY 29047 A1	31-03-2006
			ZA 200701482 A	29-10-2008
US 2002028835	A1	07-03-2002	US 2003144326 A1	31-07-2003
WO 03072572	A	04-09-2003	AU 2003248356 A1	09-09-2003
			BR 0308070 A	21-12-2004
			CA 2476316 A1	04-09-2003
			EP 1485379 A1	15-12-2004
			JP 2005518448 T	23-06-2005
			MX PA04007127 A	05-07-2005
			PA 8567701 A1	12-11-2003
			UY 27680 A1	31-10-2003

63

TÍTULO DE LA INVENCIÓN

HIDROXIMETIL PIRROLIDINAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA 3

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La función del tracto urinario inferior es almacenar y liberar periódicamente orina. Esto requiere la orquestación del almacenamiento y los reflejos de micción que implican diversas rutas neurales aferentes y eferentes, que conduce a la modulación de los mecanismos neuroefectores centrales y periféricos, y la regulación coordinada resultante de los componentes simpáticos y parasimpáticos del sistema nervioso autónomo así como las rutas motoras somáticas. Esto regula proximalmente el estado contráctil de la vejiga (detrusor) y el músculo liso uretral, y el músculo estriado del esfínter uretral.

Los receptores adrenérgicos β ($RA\beta$) están presentes en el músculo liso detrusor de diversas especies, incluyendo seres humanos, ratas, cobayas, conejos, hurones, perros, gatos, cerdos y primates no humanos. Sin embargo, los estudios farmacológicos indican que hay notables diferencias entre especies en los subtipos de receptor que median la relajación del detrusor aislado; $RA\beta 1$ predomina en gatos y cobayas, $RA\beta 2$ predomina en conejos, y $RA\beta 3$ contribuye o predomina en detrusores de perros, ratas, hurones, cerdos, monos cinomolgos y seres humanos. La expresión de los subtipos de $RA\beta$ en el detrusor de seres humanos y ratas se ha examinado por diversas técnicas, y la presencia de $RA\beta 3$ se confirmó usando hibridación *in situ* y/o la reacción en cadena de polimerasa-transcripción inversa (PCR-TI). Los análisis de PCR cuantitativos en tiempo real de ARNm de $RA\beta 1$, $RA\beta 2$ y $RA\beta 3$ en tejido de vejiga de pacientes que están experimentando cistectomía radical pusieron de manifiesto un predominio de ARNm de $RA\beta 3$ (97%, cf 1,5% para ARNm de $RA\beta 1$ y 1,4% para ARNm de $RA\beta 2$). Además, la expresión de ARNm de $RA\beta 3$ era equivalente en control y obstruía las vejigas humanas. Estos datos sugieren que la obstrucción de salida de la vejiga no da como resultado la regulación a la baja de $RA\beta 3$, o una alteración de la relajación detrusora mediada por $RA\beta 3$. La sensibilidad de $RA\beta 3$ se ha comprado también en tiras de vejiga obtenidas durante la cistectomía o enterocistoplastia de pacientes que se ha juzgado que tienen un funcionamiento normal de la vejiga, y de pacientes con hiporeflexia o hiperreflexia detrusora. No se observaron diferencias en la extensión o potencia de la relajación mediada por el agonista de $RA\beta 3$, consistente con el concepto de que la activación por $RA\beta 3$ es una manera eficaz para relajar el detrusor en estados normal y patógeno.

La evidencia funcional en soporte de un importante papel para el $RA\beta 3$ en el almacenamiento de orina surge de estudios *in vivo*. Después de la administración intravenosa a ratas, el agonista del $RA\beta 3$ selectivo en roedores CL316243 reduce la presión de la vejiga y en estudios cistoméricos aumenta la capacidad de la vejiga conduciendo a una prolongación del intervalo de micción sin aumentar el volumen residual de orina.

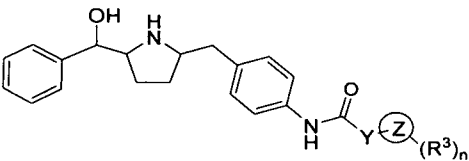
La vejiga sobreactiva se caracteriza por los síntomas de urgencia urinaria, con o sin urgencia de incontinencia urinaria, normalmente asociado con frecuencia y nocturia. El predominio de OAB en Estados Unidos y Europa se ha estimado en un 16 a 17%, tanto en hombres como en mujeres con una edad superior a 18 años. La vejiga sobreactiva se clasifica en la mayoría de ocasiones como idiopática, aunque también puede ser secundaria respecto a la afección neurológica, obstrucción de la salida de la vejiga, y otras causas. Desde una perspectiva patofisiológica, los síntomas de la vejiga sobreactiva son complejos, especialmente cuando están asociados con incontinencia de impulso, sugiriendo sobreactividad detrusora. Se ha demostrado que la urgencia con o sin incontinencia tiene un impacto negativo en el bienestar tanto social como médico, y representa una carga significativa en términos de desembolso anual directo e indirecto en asistencia sanitaria. Cabe destacar, que la terapia médica actual para urgencia (con o sin incontinencia) es subóptima, puesto que muchos pacientes no demuestran una respuesta adecuada a los tratamientos actuales, y/o son incapaces de tolerar los tratamientos actuales (por ejemplo, boca seca asociada con terapia anticolinérgica). Por lo tanto, hay necesidad de nuevas terapias, bien toleradas, que traten eficazmente la frecuencia, urgencia e incontinencia urinaria, como una monoterapia o junto con las terapias disponibles. Se espera que los agentes que relajan el músculo liso de la vejiga, tales como los agonistas del RAβ3, sean eficaces para tratar dichos trastornos urinarios.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a agonistas del RAβ3 novedosos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, así como a procedimientos para el tratamiento o profilaxis de trastornos mediados por el RAβ3 usando dichos compuestos novedosos.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención describe compuestos de Fórmula estructural I



Ia

en la que
n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
Y se selecciona entre el grupo constituido por:
(1) alcanodiilo C1-C5, alquendiilo C2-C5, y alquendiilo C2-C5, en la que cada alcanodiilo, alquendiilo y alquendiilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos

seleccionados independientemente entre halógeno, OR^a, y S(O)p-alquilo C1-C3, en la que p es 0, 1 ó 2;

(2) -(CR^aRA^a)_j-Q-(CR^aRA^a)_k en la que j y k son números enteros seleccionados independientemente entre 0, 1 y 2,

5 (3) un enlace, y

(4) fenileno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre R¹;

Z se selecciona entre el grupo constituido por:

(1) fenilo,

10 (2) un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

(3) un anillo de benceno condensado con un anillo carbocíclico C5-C10,

(4) un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos

15 seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y

(5) un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos

seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo carbocíclico C5-C10;

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por:

(1) alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno.

20 (2) cicloalquilo C3-C6,

(3) halógeno,

(4) nitro,

(5) ciano,

(6) -C(O)R^a,

25 (7) -C(O)₂R^a,

(8) -C(O)NR^aR^b, y

(9) -QR^b;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por:

(1) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados

30 independientemente entre halógeno, -OR^a, -CO₂R^a y -CONR^aR^b,

(2) -(CH₂)_t-fenilo o -(CH₂)_t-O-fenilo, en las que t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y en las que dicho fenilo en cada una está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, y -OR^a,

35 (3) oxo,

(4) tioxo,

(5) halógeno,

(6) -CN,

- (7) cicloalquilo C3-C6,
- (8) $-(CH_2)_t$ -anillo heterocíclico o $-(CH_2)_t$ -O-anillo heterocíclico, en las que t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y en las que el anillo heterocíclico en cada una es un anillo de 5 o 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y en las que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente orto-condensado con un anillo de benceno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, y $-OR^a$,
- (9) $-OR^a$,
- (10) $-C(O)OR^a$,
- (11) $-C(O)R^a$,
- (12) $-C(O)NR^aR^b$,
- (12) $-NR^aR^b$,
- (13) $-NR^aC(O)R^b$,
- (14) $-NR^aC(O)OR^b$, y
- (15) $-NR^aC(O)NR^aR^b$;
- R^a se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno;
- R^b se selecciona entre el grupo constituido por:
- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo constituido por:
- (a) hidroxilo,
- (b) halógeno,
- (c) $-CO_2R^a$,
- (d) $-S(O)_p$ -alquilo C1-C3, en la que p es 0, 1 ó 2;
- (e) cicloalquilo C3-C8,
- (f) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, y
- (g) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, nitro, $-NR^aR^a$, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C1-C5 y $-OR^a$,
- (3) cicloalquilo C3-C8, y
- (4) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo constituido por:
- (a) halógeno,
- (b) nitro,
- (c) $-NR^aR^a$,
- (d) $-OH$.
- (e) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos,



(f) $-S(O)_p$ -alquilo C1-C6, en la que p es 0, 1 ó 2; y

(g) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido por hasta 5 grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, ciano, $-CO_2R^a$, cicloalquilo C3-C8, y $-QR^c$;

5 R^c se selecciona entre el grupo constituido por:

(1) Z opcionalmente sustituido por hasta 5 grupos seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo C1-C5 y alcoxi C1-C5, y

(2) alquilo C1-C6; y

Q se selecciona entre el grupo constituido por:

10 (1) $-N(R^a)-$,

(2) $-O-$, y

(3) $-S(O)_p-$; en la que p es 0, 1 ó 2; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de la Fórmula Ia son compuestos en los que n es 0, 1, 2 o 3. En

15 un subconjunto de esta realización, n es 0. En otro subconjunto, n es 1. En otra realización más, n es 2.

En una realización de la Fórmula Ia son compuestos en los que Y es metileno, $-CH(CH_3)-$ o un enlace. En un subconjunto de los mismos Y es metileno o $-CH(CH_3)-$. En otro subconjunto de los mismos Y es un enlace.

20 En otra realización de la Fórmula Ia son compuestos en los que Z se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

25 (2) un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o azufre,

(3) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado a un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y

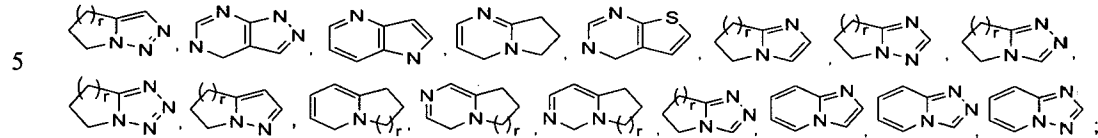
30 (4) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado a un anillo carbocíclico C5-C10.

En otra realización de la Fórmula Ia son compuestos en los que Z se selecciona entre el grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, piridilo, dihidropiridilo, triazolilo (incluyendo 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo), tetrazolilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo,

35 tetrahidropirimidinilo, pirazinilo, dihidropirazinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, y oxadiazolilo (incluyendo 1,2,4-oxadiazolilo y 1,2,5-oxadiazolilo). En un subconjunto de esta realización, Z se selecciona entre el grupo que consiste en tiazolilo,

piridilo, dihidropiridilo, 1,2,4-triazolilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo, y pirazolilo.

En otra realización de la Fórmula Ia son compuestos en los que Z se selecciona entre el grupo que consiste en



en las que r es 1 ó 2. Dichos y cualquier otro anillo condensado adecuado pueden unirse al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en cualquiera de los anillos.

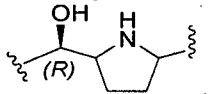
10 En otra realización de la Fórmula Ia son compuestos en los que R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido por halógeno o -OR^a,
- (2) oxo,
- (3) halógeno,
- 15 (4) -OR^a,
- (5) -C(O)NR^aR^a, y
- (6) -NR^aR^a;

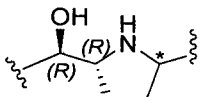
en las que R^a es como se ha definido anteriormente.

20 En un subconjunto de esta realización, R³ es metilo o etilo. En otro subconjunto, R³ es oxo. En otro subconjunto, R³ es -NH₂.

En otra realización de las fórmulas I y Ia son compuestos que tienen la estereoconfiguración especificada en el centro quiral indicado:



25 En otra realización de la Fórmula Ia son compuestos que tienen la estereoconfiguración especificada en los centros quirales indicados, siendo el centro quiral marcado con un asterisco R o S:



En un subconjunto, la configuración en el centro quiral marcado con un asterisco es S.

30 Como se usa en este documento "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto ramificados como de cadena lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (Pr), n-butilo (Bu), n-pentilo, n-hexilo, y los isómeros de los mismos tales como isopropilo (i-Pr), isobutilo (i-Bu), secbutilo (s-Bu), *terc*-butilo (t-Bu), isopentilo, isohexilo y similares. "Cicloalquilo" significa un

anillo carbocíclico saturado monocíclico, que tiene el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 El término "alcanodiílo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. "Alquenodiílo" y "alquinodiílo" se refieren a radicales hidrocarburo divalentes insaturados lineales o ramificados. Un "alquenodiílo" se caracteriza por un doble enlace carbono-carbono y un "alquinodiílo" se caracteriza por un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de "alcanodiílo" incluyen, aunque sin limitación, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), 1,1-etanodiílo (-CH(CH₃)-), 1,2-propanodiílo (-CH(CH₃)CH₂-), 2-metil-1,1-propanodiílo (-CH[C(CH₃)₂]-); los ejemplos de 10 "alquenodiílo" incluyen, aunque sin limitación, 1,1-etenodiílo (-C(=CH₂)-), 1,2-etenodiílo (-CH=CH-), y 2-propen-1,1-diílo (-CH(CH=CH₂)-); los ejemplos de "alquinodiílo" incluyen, aunque sin limitación, 1,2-etinodiílo (-C≡C-) y 3-butin-1,1-diílo (-CH(CH₂C≡CH)-). Un ejemplo de alcanodiílo sustituido con halógeno es -C(CH₃)(F)-.

15 La expresión "opcionalmente sustituido" significa "no sustituido o sustituido," y por lo tanto, las fórmulas estructurales genéricas descritas en este documento incluyen compuestos que contienen los sustituyentes opcionales especificados así como compuestos que no contienen el sustituyente opcional. Cada variable se define independientemente cada vez que aparece en las definiciones de la fórmula estructural genérica.

20 Los términos "halo" o "halógeno" pretenden incluir fluoro, cloro, bromo y yodo, a menos que se indique otra cosa. Se prefieren fluoro y cloro.

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" se refieren a anillos saturados, parcialmente insaturados y aromáticos que sólo tienen átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 25 ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y fenilo. El término "arilo" se refiere a un carbociclo aromático. Dentro de la definición para Z, el término "un anillo de benceno condensado con un anillo carbocíclico C₅-C₁₀" incluye, aunque sin limitación, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, benzociclohepteno, tetrahydrobenzociclohepteno, y similares; preferiblemente el benceno está condensado con un 30 anillo carbocíclico C₅-C₆. Dicho anillo condensado puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono en cualquier anillo.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" se refieren a anillos saturados, parcialmente insaturados y aromáticos que tienen al menos un heteroátomo en el anillo y al menos un átomo de carbono en el anillo; el heterociclo puede estar unido al resto de la molécula 35 mediante un átomo de carbono en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo. Las expresiones "heteroarilo" o "heteroaromático" se refieren a un heterociclo aromático. Dentro de la definición para Z, el término "un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno" incluye, aunque sin limitación, pirrolilo, tienilo,

5 furanilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, pirazinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirazinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo, tetrahidropiridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y similares.

10 Para el término $(R^3)_n$, así como cualquier otra notación similar, cuando n es 0, entonces R^3 es hidrógeno; cuando n es mayor de 1, entonces cada aparición de R^3 se selecciona independientemente entre todos los grupos R^3 adecuados o indicados.

Isómeros Ópticos - Diastereómeros - Isómeros Geométricos - Tautómeros

15 Los compuestos descritos en este documento pueden contener un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las fórmulas de la invención, se entiende que ambas configuraciones (R) y (S) del carbono quiral, y por lo tanto ambos enantiómeros y mezclas de los mismos, se incluyen dentro de las fórmulas. La presente invención incluye todos estos estereoisómeros posibles en forma de enantiómeros resueltos sustancialmente puros, mezclas racémicas de los mismos, así como mezclas de diastereómeros. La Fórmula Ia anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los pares diastereoisoméricos de enantiómeros pueden separarse, por ejemplo, por cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, y el par de enantiómeros obtenido de esta manera puede separarse en los estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo usando un ácido o base ópticamente activo como un agente de resolución o en una columna de HPLC quiral. Además, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto de la Fórmula general Ia puede obtenerse por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida.

30 Cuando se describen compuestos en este documento que contienen dobles enlaces olefinicos, a menos que se especifique otra cosa, dichos dobles enlaces pretenden incluir tanto los isómeros geométricos E como Z.

35 Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados tautómeros. Por ejemplo, los compuestos que incluyen grupos carbonilo $-CH_2C(O)-$ (formas ceto) pueden experimentar tautomería para formar grupos hidroxilo $-CH=C(OH)-$ (formas enol). Ambas formas ceto y enol, individualmente así como las mezclas de las mismas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Sales

- La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de dichas bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúpricas y cuprosas), férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso (manganésicas y manganosas), de potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales preparadas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias derivadas de fuentes tanto de origen natural como sintéticas. Las bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales pueden formarse las sales incluyen, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, dicitclohexilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.
- Quando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren ácido cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

Solvatos

- La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de compuestos de Fórmula Ia. Como se usa en este documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (es decir, un compuesto de Fórmula I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un disolvente que no interfiera con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes incluyen, aunque sin limitación, agua, etanol, y ácido acético. Cuando el disolvente es agua, el solvato se conoce como hidrato; los hidratos incluyen, aunque sin limitación, hemi-, mono, sesqui-, di- y trihidratos.

Profármacos

La presente invención incluye dentro de su alcance el uso de profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto
5 requerido. Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" incluirá el tratamiento de las diversas afecciones descritas con un compuesto de Fórmula Ia o con un compuesto que puede no ser un compuesto de Fórmula Ia, pero que se convierte en un compuesto de Fórmula Ia *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de los derivados de profármaco
10 adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Utilidades

Los compuestos de la presente invención son potentes agonistas del adrenoceptor β_3 y, como tales, son útiles para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones
15 mediadas por la activación del adrenoceptor β_3 . Por lo tanto, un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento, control o prevención de dichas enfermedades, trastornos, o afecciones en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ia. El término
20 "mamífero" incluye animales humanos y no humanos tales como perros, gatos y similares. Las enfermedades, trastornos o afecciones para las que son útiles los compuestos de la presente invención en el tratamiento o prevención incluyen, aunque sin limitación, (1) vejiga sobreactiva, (2) incontinencia urinaria, (3) incontinencia urinaria por impulso, (4) urgencia urinaria, (5) diabetes mellitus, (6) hiperglucemia, (7) obesidad, (8) hiperlipidemia, (9) hipertrigliceridemia,
25 (10) hipercolesterolemia, (11) aterosclerosis de las arterias coronarias, cerebrovasculares y periféricas, (12) trastornos gastrointestinales incluyendo úlcera peptídica, esofaguitis, gastritis y duodenitis, (incluyendo la inducida por *H. pylori*), ulceraciones intestinales (incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y proctitis) y ulceraciones gastrointestinales, (13) inflamación neurogénica de las vías respiratorias,
30 incluyendo tos, asma, (14) depresión, (15) enfermedades prostáticas tales como hiperplasia prostática benigna, (16) síndrome del intestino irritable y otros trastornos que necesitan una disminución de la motilidad intestinal, (17) retinopatía diabética, (18) parto prematuro, y (19) presión intraocular elevada y glaucoma.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un
35 mamífero, especialmente un ser humano una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse administración oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos,

dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles, y similares. Preferiblemente, los compuestos de Fórmula Ia se administran por vía oral.

La dosificación eficaz de ingrediente activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección que se está tratando y la gravedad de la afección que se está tratando. Dicha dosificación puede determinarla fácilmente una persona especialista en la técnica.

Cuando se trata la vejiga sobreactiva (OAB) junto con otros agentes anti-OAB, o en solitario, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente dados en una dosis individual o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en una forma de liberación sostenida. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0,7 miligramos a aproximadamente 3500 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Cuando se trata la obesidad, junto con diabetes y/o hiperglucemia, o en solitario, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente dado en una dosis individual o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en una forma de liberación sostenida. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0,7 miligramos a aproximadamente 3500 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Cuando se trata la diabetes mellitus y/o la hiperglucemia, así como otras enfermedades o trastornos para las que son útiles los compuestos de Fórmula Ia, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,001 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente dado en una dosis individual o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en una forma de liberación sostenida. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0,07 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

En una realización, un compuesto de la presente invención se usa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la activación del adrenoceptor $\beta 3$.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula Ia y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I como un ingrediente activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y pueden contener

también un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

5 Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, intravesical, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalaación nasal o bucal), o administración nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las condiciones que se están tratando y sobre la naturaleza del ingrediente activo. Pueden presentarse
10 convenientemente en una forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica farmacéutica.

En el uso práctico, los compuestos de Fórmula Ia pueden combinarse como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede tomar una gran
15 diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de composiciones para una forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas, tales
20 como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas respecto a las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas
30 composiciones, por supuesto, puede variarse convenientemente entre aproximadamente el 2 por ciento y aproximadamente el 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos pueden administrarse también por vía intranasal, por ejemplo, en forma de gotas líquidas o de pulverizador.

35 Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares pueden contener también un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como

sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

5 Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la dosificación unitaria. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elixir pueden contener, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como sabor a cereza o naranja.

10 Los compuestos de Fórmula Ia pueden administrarse también por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua, mezclarse adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden prepararse también en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso habituales, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de los microorganismos.

15 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida de que exista una facilidad para administrarla mediante una jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

25 Los compuestos de Fórmula Ia pueden usarse junto con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevencción/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de Fórmula Ia. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de Fórmula Ia. Cuando un compuesto de Fórmula Ia se usa contemporáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una forma de dosificación unitaria farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de Fórmula Ia.

30 Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen también uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de Fórmula Ia. Los ejemplos de otros ingredientes activos que pueden combinarse con un compuesto de Fórmula Ia, administrándose por separado o en las mismas composiciones

35 farmacéuticas, incluyen, aunque sin limitación:

(a) medicinas para vejiga sobreactiva incluyendo (i) antagonistas del receptor muscarínico (por ejemplo, tolterodina, oxibutinina incluyendo S-oxibutinina, hiosciamina, propantelina, propiverina, trospium incluyendo cloruro de trospium, solifenacina, darifenacina,

imidafenacina, fesoterodina, temiverina, SVT-40776, 202405 de GlaxoSmithKline, TD6301, RBX9841, DDP200, PLD179, y otros anticolinérgicos. Véanse, por ejemplo, los documentos US 5,382,600; US 3,176,019; US 3,480,626; US 4,564,621; US 5,096,890; US 6,017,927; US 6,174,896; US 5,036,098; US 5,932,607; US 6,713,464; US 6,858,650; y DD 106643. Véanse también los documentos US 6,103,747; US 6,630,162; US 6,770,295; US 6,911,217; US 5,164,190; US 5,601,839; US 5,834,010; US 6,743,441; WO2002000652; WO200400414853. Como entenderán los especialistas en la técnica, estos fármacos pueden administrarse por vía oral o tópica en formas de liberación convencional o prolongada, tal como tolterodina de liberación prolongada, oxibutinina de liberación prolongada y oxibutinina transdérmica), (ii) antagonistas de NK-1 o NK-2 (por ejemplo, aprepitant, cizolirtina, los compuestos descritos en los documentos WO2005/073191, WO2005/032464, y otros presentados como antagonistas de NK-1), (iii) antagonistas del receptor alfa adrenérgico (por ejemplo, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin, y otros), (iv) elementos de apertura del canal de potasio (por ejemplo, cromacalim, pinacilido, y otros), (v) vanilloides y otros agonistas y antagonistas moduladores del nervio aferente (por ejemplo, capsaicina, resiniferatoxina, y otros), (vi) agonistas del receptor de dopamina D1 (por ejemplo, pergolinda), (vii) inhibidores serotoninérgicos y/o inhibidores de la recaptación de norepinefrina (por ejemplo, duloxetina), (viii) inhibición en la junta neuromuscular de la liberación de acetilcolina (por ejemplo, toxina botulinum), (ix) bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, diltiazem, nifedipina, verapamil, y otros), (x) inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (por ejemplo, flurbiprofeno), (xi) antagonistas del receptor de ácido gamma aminobutírico (por ejemplo, baclofeno), (xii) preparaciones estrogénicas vaginales (xiii) inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, (xiv) agonistas de 5-HT_{2C}, (xv) bloqueador del canal de sodio controlado por tensión, (xvi) antagonistas del receptor P_{2X} purinérgico, (xvii) inhibidores de PAR₂, (xviii) inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE₁, PDE₄, y PDE₅); y (xix) elementos de apertura del canal de potasio sensibles a ATP.

(b) detectores de insulina incluyendo (i) agonistas de PPAR γ tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL49653 y similares), y los compuestos descritos en los documentos WO97/27857, 97/28115, 97/28137 y 97/27847; (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina;

(c) insulina o miméticos de insulina;

(d) sulfonilureas tales como tolbutamida y glipizida;

(e) inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa),

(f) agentes de disminución del colesterol tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (ii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, (iii) agonistas del proliferador-activador del receptor α tales como derivados de ácido fenofibrico (gemfibrozilo,

clofibrat, fenofibrato y benza fibrato), (iv) inhibidores de la absorción de colesterol por ejemplo beta-sitosterol y ezetimibe, e inhibidores de (acil CoA:colesterol aciltransferasa) por ejemplo melinamida, (v) probucol, (vi) vitamina E, y (vii) tiromiméticos;

(g) agonistas de PPAR δ tales como aquéllos descritos en el documento

5 WO97/28149;

(h) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, y otros agonistas del receptor adrenérgico $\beta 3$;

(i) agentes modificadores del comportamiento alimentario tales como antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, el neuropéptido Y5) tales como aquéllos descritos

10 en los documentos WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 y WO 97/20823;

(j) agonistas de PPAR α tales como los descritos en los documentos WO 97/36579 de Glaxo;

(k) antagonistas de PPAR γ como se describe en el documento WO97/10813; y

(l) inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina y sertralina.

15 En una realización, un compuesto de la presente invención y un segundo agente activo como se ha descrito anteriormente se usan en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la activación del adrenoceptor $\beta 3$.

20 Los compuestos de Fórmula Ia de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos usando los materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos en este documento, un especialista habitual en la técnica puede preparar fácilmente los compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en este documento. Los compuestos ilustrados en los ejemplos, sin embargo, no

25 deben considerarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente los detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los especialistas en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Los compuestos de la presente invención

30 generalmente se aíslan en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como aquéllas descritas anteriormente en este documento. Las bases de amina libre correspondientes a las sales aisladas pueden generarse por neutralización con una base adecuada tal como hidrogenocarbonato sódico acuoso, carbonato sódico, hidróxido sódico, e hidróxido potásico, y la extracción de la amina como base libre liberada en un disolvente orgánico seguido por

35 evaporación. La amina como base libre aislada de esta manera puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un disolvente orgánico seguido por la adición del ácido apropiado y evaporación, precipitación, o cristalización posterior. Todas las

temperaturas están en grados centígrados a menos que se indique otra cosa. Los espectros de masas (EM) se midieron por pulverización electrónica de iones-espectroscopía de masas.

Pueden emplearse diversas técnicas cromatográficas en la preparación de los compuestos. Estas técnicas incluyen, aunque sin limitación: Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) incluyendo HPLA en fase normal, en fase inversa, y en fase quiral; Cromatografía Líquida a Presión Media (MPLC), Cromatografía con Fluido Supercrítico; Cromatografía en Capa Fina preparativa (CCF prep); cromatografía ultrarrápida con gel de sílice o con gel de sílice en fase inversa; cromatografía de intercambio de iones; y cromatografía radial. Todas las temperaturas están en grados centígrados a menos que se indique otra cosa.

La expresión "condiciones de reacción de acoplamiento peptídico convencional" significa acoplamiento de un ácido carboxílico con una amina usando un agente activante de ácido tal como EDC, DCC, y BOP en un disolvente inerte tal como diclorometano en presencia de un catalizador tal como HOBT y HOAT. El uso de grupos protectores para las funcionalidades amina y ácido carboxílico para facilitar la reacción deseada y minimizar las reacciones no deseadas está bien documentada. Las condiciones requeridas para retirar los grupos protectores se encuentran en libros de texto convencionales tales como Greene, T, y Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991. MOZ y BOC son grupos protectores usados habitualmente en síntesis orgánica, y sus condiciones de retirada las conocen los especialistas en la técnica. Por ejemplo, MOZ puede retirarse por hidrogenación catalítica en presencia de un metal noble o su óxido tal como paladio sobre carbono activado en un disolvente prótico tal como metanol o etanol. En los casos en los que la hidrogenación catalítica está contraindicada debido a la presencia de otras funcionalidades potencialmente reactivas, la retirada de los grupos MOZ puede conseguirse también por tratamiento con una solución de ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o cloruro de hidrógeno gas, en un disolvente tal como diclorometano, metanol, o acetato de etilo. La retirada de los grupos protectores BOC se realiza con un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, o cloruro de hidrógeno gas, en un disolvente tal como diclorometano, metanol, o acetato de etilo.

A lo largo de la solicitud, los siguientes términos tienen los significados indicados a menos que se indique otra cosa:

<u>Término</u>	<u>Significado</u>
Ac	Acilo (CH ₃ C(O)-)
Ac.	Acuoso
Bn	Bencilo
BOC (Boc)	t-Butiloxicarbonilo
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
°C	Grados centígrados



	Calc.	Calculado
	Celite	tierra diatomea Celite TM
	DCC	Diciclohexilcarbodiimida
	DCM	Diclorometano
5	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropil-etilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
	Eq. o equiv.	Equivalente(s)
10	EN-EM y ENI-EM	Pulverización electrónica de iones-espectroscopía de masas
	Et	Etilo
	EtOAc	Acetato de etilo
	g	Gramo(s)
	h	Hora(s)
15	HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N'</i> <i>N'</i> -tetrametiluronio
	HOAc	Ácido acético
	HOAT	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
20	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	CL/EM o CL-MASA	Espectro de masas por cromatografía líquida
	l	Litro(s)
	M	Molar(es)
	Me	Metilo
25	MeOH	Metanol
	MF	Fórmula molecular
	min	Minuto(s)
	mg	Miligramo(s)
	ml	Mililitro(s)
30	mmol	Milimol(es)
	MOZ (Moz)	p-Metoxibenciloxycarbonilo
	MP	Punto de fusión
	EM	Espectro de masas
	nM	Nanomolar
35	OTf	Trifluorometanosulfonilo
	Ph	Fenilo
	Prep.	Preparativa
	Ref.	Referencia

	t.a. o ta	Temperatura ambiente
	Sat.	Saturado
	SCF CO ₂ S	Fluido supercrítico de dióxido de carbono
	TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
5	TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
	TBDPS	<i>Terc</i> -butil difenilsililo
	TBS, TBDMS	<i>Terc</i> -butil dimetilsililo
	TEA o Et ₃ N	Trietilamina
	Tf	Triflato o trifluorometanosulfonato
10	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	CCF	Cromatografía de capa fina
	TMS	Trimetilsililo

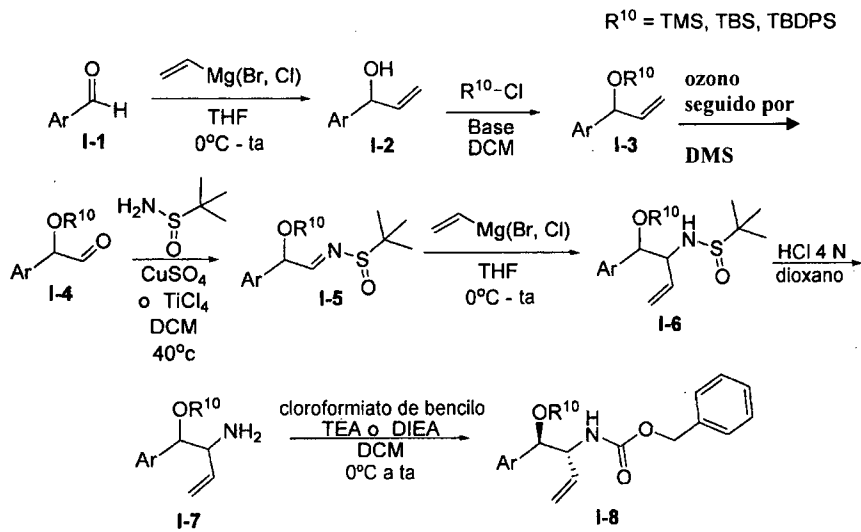
15 Los Esquemas de Reacción a continuación ilustran los procedimientos empleados en la síntesis de los compuestos de la presente invención de Fórmula Ia. Todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente a menos que se indique otra cosa. La síntesis de los nuevos compuestos de fórmula I que son el objeto de esta invención puede conseguirse por una o más de diversas rutas similares.

20 En el Esquema I, I-1 disponible en el mercado se trata con una solución de 1 a 2 M de vinil Grignard en THF anhidro o éter a una temperatura de 0°C y se permitió que se calentara a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre 1 y 4 h. La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico inerte tal como THF y en una atmósfera inerte tal como nitrógeno. El producto es un alcohol alílico de fórmula estructural I-2. La conversión de I-25
2 en I-3 puede conseguirse seleccionando el agente protector de sililo deseado, tal como cloruro de *terc*-butil dimetilo, y una base orgánica débil, tal como imidazol, y mezclando a temperatura ambiente entre 4 y 16 h. La oxidación del doble enlace burbujeando ozono gas durante un periodo de tiempo hasta que persiste un color azul y entonces reducción del ozonuro mediante la adición de un exceso de sulfuro de metilo da el aldehído I-4. I-4 se trata entonces con R-(+)- o S-30
(-)-2-metil-2-propanosulfinamida en presencia de un ácido de Lewis, tal como sulfato de cobre o tetracloruro de titanio, que actúa también como un agente de secado. La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico inerte, tal como diclorometano, entre temperatura ambiente y 40°C, durante un periodo de 6-36 h, y el producto es la sulfinamida de fórmula estructural I-5. Al igual que con I-1, I-5 se trata con vinil Grignard en condiciones similares y 35
tiempo obteniéndose la alil sulfinamida I-6. Para retirar selectivamente la sulfinamida, I-6 se trata con una solución anhidra de HCl 4 M en dioxano durante no más de 15 min. La reacción se diluye entonces con tolueno y se concentra a sequedad dando I-7. Finalmente, I-7 se convierte en I-8 por tratamiento con cloroformiato de bencilo en presencia de una base orgánica anhidra, tal

como trietil amina o diisopropil etil amina, en un disolvente orgánico inerte, tal como DCM, a 0°C, permitiendo que se caliente a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre 1 a 3 h.

Esquema I

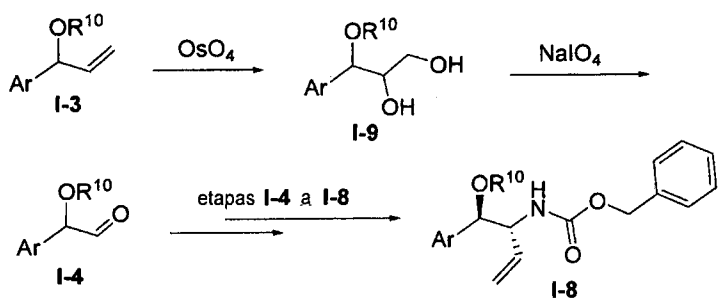
5



Como alternativa, el aldehído I-4 puede prepararse como se muestra en el Esquema II. El tratamiento de I-3 con tetróxido de osmio en presencia de *N*-óxido de *N*-metil morfolina da el diol I-9. La reacción se realiza normalmente en una mezcla de agua y acetona y se trata cuidadosamente para retirar el tetróxido de osmio tóxico antes de concentrar la solución. El residuo, I-9, se trata entonces en acetona/agua (8:1) y se trata con peryodato sódico durante un periodo de tiempo entre 8 y 24 h a temperatura ambiente dando el aldehído I-4 como en el Esquema I. Esto se trata entonces hasta el intermedio final deseado I-8 usando los mismos procedimientos descritos en el Esquema I.

15

Esquema II



El Esquema III describe la síntesis del núcleo de pirrolidina usando la alil amida protegida con CBz I-8 descrita en los Esquemas I y II. El compuesto de vinilo I-8 puede hacerse reaccionar en una metátesis cruzada de olefina con el intermedio de vinil cetona I-10 usando los catalizadores apropiados útiles en la metátesis de olefinas conocidos por los especialistas en la técnica. Los catalizadores adecuados incluyen, aunque sin limitación, tanto catalizadores "Grubbs" como "Zhan" y del tipo conocido como Grubbs- II y Zhan I o II para producir el compuesto de fórmula estructural I-11. La hidrogenación de este intermedio I-11 por tratamiento con un catalizador de paladio al 10% sobre carbono en atmósfera de hidrógeno en un disolvente tal como acetato de etilo o etanol durante 2-16 h consigue la hidrogenación de la olefina junto con la retirada de cualquier grupo protector de Cbz además de un cierre del anillo mediante una formación de imina intramolecular entre la amina libre y la cetona y la reducción de la imina para formar el anillo de pirrolidina de la estructura general I-12. Dependiendo de la elección de disolvente, los sustituyentes halógeno en el arilo pueden permanecer o retirarse en este momento dependiendo de la preferencia por el intermedio final. La protección selectiva con Boc de la pirrolidina puede conseguirse mediante la adición de un equivalente de dicarbonato de *tert*-butilo (Boc₂O) a I-12 en presencia de una base orgánica anhidra, tal como trietilamina (TEA). La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico inerte, tal como THF, y en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, dando el producto de fórmula estructural I-13. Dependiendo de la elección de una amida, sulfonamida, o urea, I-13 puede convertirse en cada uno usando el procedimiento apropiado conocido por los especialistas en la técnica para formar aquellos compuestos deseados. Para las sulfonamidas, I-13 puede tratarse con el cloruro de sulfonilo deseado que contiene R⁶ en presencia de una base adecuada tal como piridina.

Como se usa en este documento, R⁶ se selecciona entre:

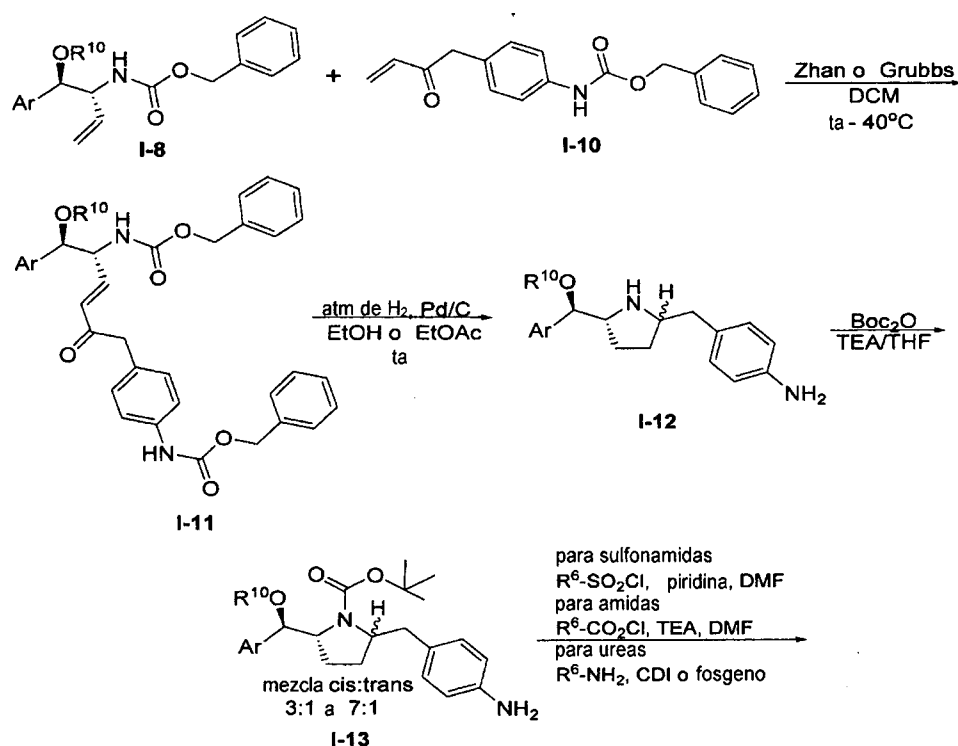
- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -OR^a, -CO₂R^a y -CONR^aR^b,
- (3) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, y -OR^a, y
- (4) un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y en la que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente orto-condensado con un anillo de benceno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, y -OR^a.

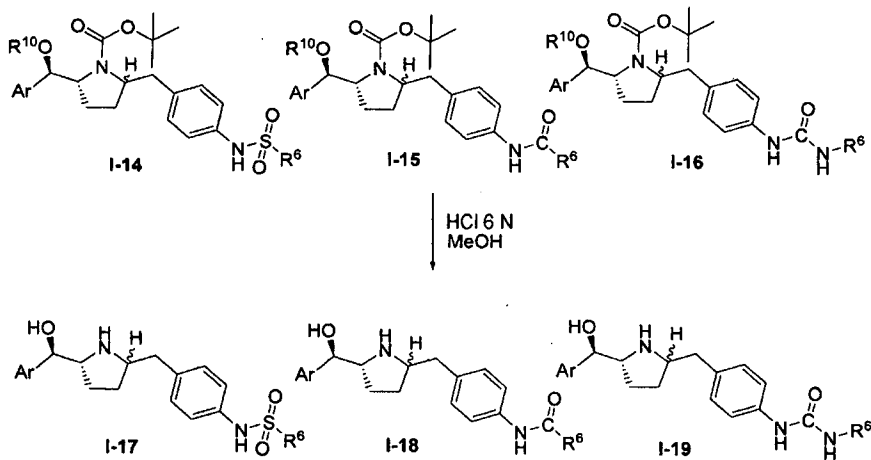
La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico inerte tal como DMF, entre temperatura ambiente y 80°C, durante un periodo de 12-24 h, y el producto es la sulfonamida de fórmula estructural I-14. Para las amidas, I-13 puede tratarse con el cloruro de acetilo deseado que contiene R⁶ en presencia de una base orgánica adecuada, tal como TEA o

DIEA. La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico inerte tal como DMF, a temperatura ambiente durante un periodo de 12-24 h, y el producto es la amida de fórmula estructural I-15. Finalmente, la urea puede formarse tratando I-13 con CDI o fosgeno en presencia de una amina que contiene R^6 durante un periodo de tiempo entre 1 y 24 h, a temperatura ambiente dando la urea de fórmula estructural I-16. La retirada de los grupos protectores Boc y sililo de I-14, I-15, y I-16 simultáneamente por tratamiento con HCl 6 M en metanol acuoso a temperatura ambiente durante un periodo de 12-24 h da los productos finales deseados de los diversos R^6 que contienen amida, sulfonamida y urea mostrados en las fórmulas estructurales generales I-17, I-18 y I-19.

Pueden incluirse pasos de desprotección adicionales si hay grupos protectores útiles en el resto R^6 conocidos por los especialistas en la técnica necesarios para permitir que transcurra la reacción química de una forma fácil. Estos grupos protectores pueden incluir grupos tritilo, grupos *tert*-butilcarbamato u otros grupos adecuados para la protección de compuestos heterocíclicos o los grupos funcionales unidos al grupo R^6 , tales como aminas, hidroxilos, ácidos carboxílicos, conocidos por los especialistas en la técnica.

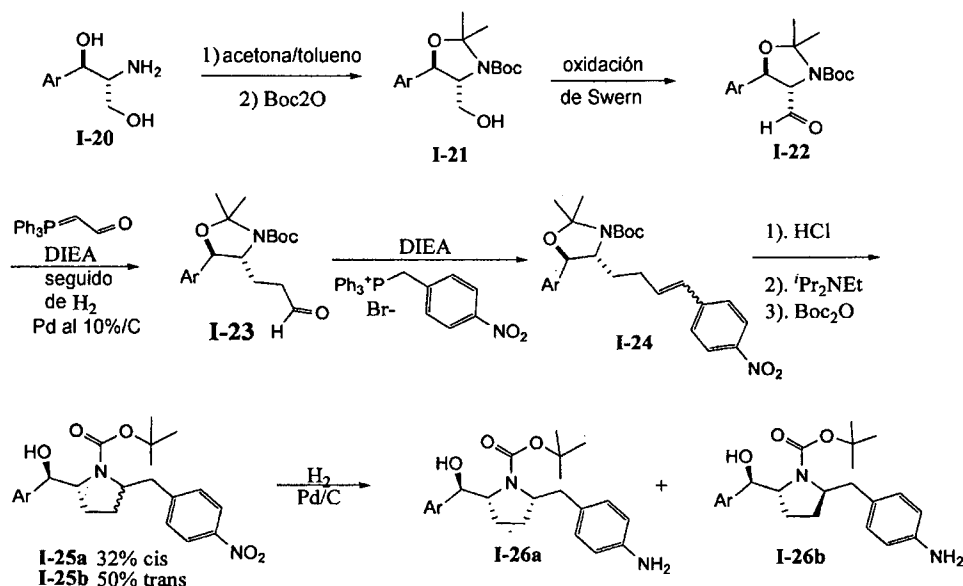
Esquema III





- 5 Una ruta alternativa como se muestra en el Esquema IV esboza la síntesis que da tanto *cis*- como *trans*-pirrolidinas que se separan antes de preparar el compuesto final.
- El 2-amino-arilpropano-1,3-diol de partida (I-20) se protege en primer lugar como el hemi-acetal usando acetona en un disolvente adecuado tal como tolueno en presencia de un ácido tal como ácido *p*-tolueno sulfónico y entonces la amina se protege por tratamiento con dicarbonato de *terc*-butilo para dar el intermedio I-21. Usando condiciones oxidativas de Swern convencionales, el hidroxilo primario libre se convierte en el aldehído I-22. Después una
- 10 reacción de Wittig con acetaldehído (trifenilfosforanilideno) prolonga el aldehído en dos carbonos y el doble enlace resultante se reduce por hidrogenación con paladio sobre carbono dando I-23. Este intermedio experimenta entonces una segunda reacción de Wittig con bromuro de (4-nitrobencil)trifenil-fosfonio para dar el intermedio I-24 que permite que el compuesto se cicle por adición de Michael a través del doble enlace, después de la retirada del grupo protector.
- 15 La protección del grupo amino con dicarbonato de *terc*-butilo ayuda en la purificación y separación del sustrato dando ambos isómeros *cis* y *trans*, I-25a y I-25b respectivamente. La hidrogenación del grupo nitro a la amina libre produce los intermedios deseados I-26a y I-26b.
- 20 Los intermedios I-26a y I-26b pueden usarse para acoplamientos convencionales de amida cuando se usa EDC, sin embargo, sería necesario proteger el grupo hidroxilo selectivamente antes de tratarlo con cloruro de acilo o sulfonilo o con fosgeno cuando se convierte en una urea.

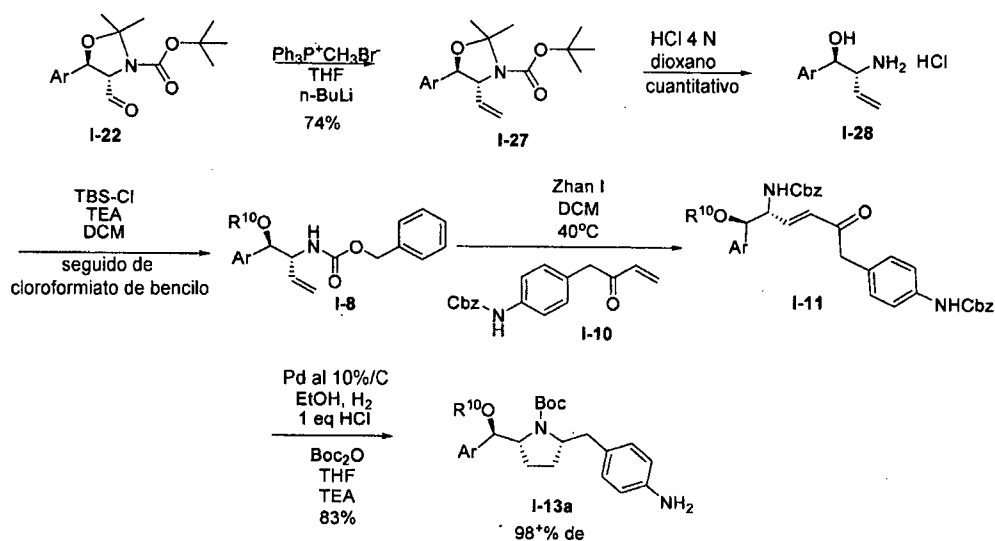
Esquema IV



El Esquema V esboza la síntesis del núcleo de pirrolidina que interconecta las rutas de los esquemas I, III y IV para proporcionar un núcleo de pirrolidina con diastereoselectividad para la 2*S*, 5*R* pirrolidina cis.

La reacción de Wittig se utiliza para convertir el aldehído I-22, del esquema IV, en el análogo de vinilo I-27, por tratamiento con bromuro de metil trifenilo fosfonio. Después de la manipulación del grupo protector, como se observa mediante el intermedio I-28, el esquema se hace convergente con el esquema III a través del intermedio I-8. Usando procedimientos similares a los descritos en el Esquema III, el intermedio I-11 puede obtenerse entonces. La optimización de la hidrogenación introduciendo ácido clorhídrico y un factor de dilución de concentración 0,15 a 0,30 M dio fundamentalmente el núcleo de pirrolidina 2*S*, 5*R* cis I-13a.

Esquema V



El Esquema VI esboza el procedimiento para sintetizar el intermedio de acetileno

- 5 por química de aldol para ajustar la quiralidad tanto del grupo hidroxilo como de la parte izquierda de la pirrolidina. A partir de ahí, este intermedio de acetileno puede usarse para sintetizar las pirrolidinas cis y trans.

I-29 disponible en el mercado se trata en primer lugar con cloruro de trimetilacetilo en presencia de una base orgánica débil tal como trietilamina a -25°C durante 2 h.

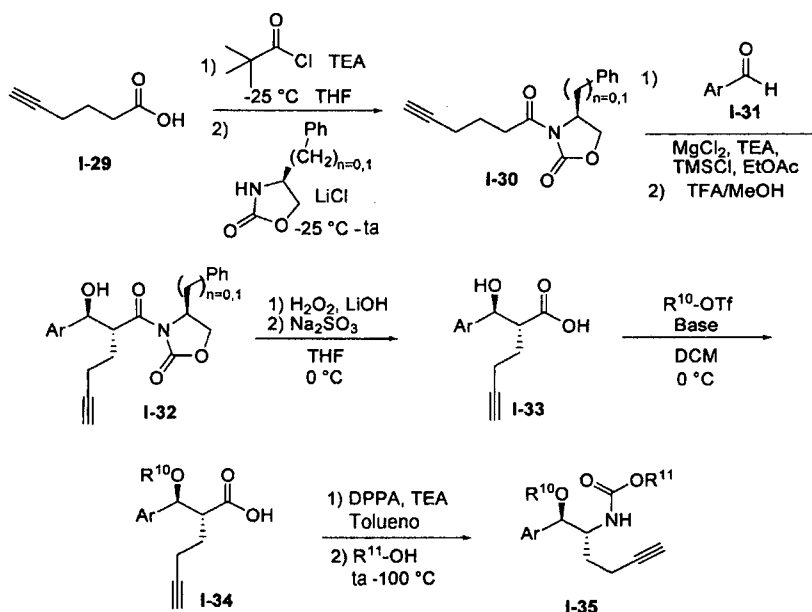
- 10 La adición secuencial de cloruro de litio anhidro y cualquiera de (S)-(-)-4-bencilo o (S)-(-)-4-fenil-2-oxazolidinona a la mezcla seguido por calentamiento gradual a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre 12 y 24 h da la imida I-30. La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico inerte, tal como THF, en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. El alcohol I-32 se prepara de acuerdo con procedimientos publicados (Véase Evans *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 392-394). Por ejemplo, el tratamiento de I-30 con cloruro de magnesio anhidro, trietilamina, el aldehído I-31 apropiado, tal como 3-cloro-benzaldehído o benzaldehído, y clorotrimetilsilano a temperatura ambiente durante un periodo de 72 h produce el trimetilsilil éter del producto aldol I-32. La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo en una atmósfera inerte tal como nitrógeno. El tratamiento del
- 20 intermedio de trimetilsilil éter con una mezcla de ácido trifluoroacético y metanol da el alcohol deseado I-32. La hidrólisis de la imida I-32 se consigue por tratamiento con peróxido de litio a 0°C durante un periodo de 15-18 h. El peroxiácido se reduce posteriormente con una solución acuosa de sulfito sódico dando el ácido carboxílico I-33. La reacción se realiza normalmente en una mezcla de un disolvente orgánico inerte, tal como THF, y agua en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. La conversión de I-33 a I-34 puede conseguirse seleccionando el agente
- 25

protector de sililo deseado, tal como terc-butil dimetilsilil trifluorometanosulfonato, y haciéndolo reaccionar en presencia de una base orgánica débil, tal como DBU, a 0°C durante un periodo de entre 12 y 16 h. I-34 puede tratarse entonces con difenilfosforil azida en presencia de una base orgánica débil tal como trietilamina durante un periodo de 6 h a temperatura ambiente. La

5 adición del alcohol apropiado, tal como alcohol 4-metoxibencílico, con calentamiento a 100°C durante un periodo entre 12 y 16 h produce el carbamato I-35 correspondiente. La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico inerte, tal como tolueno, en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. Este material forma la base en la que puede sintetizarse el núcleo de

10 pirrolidina.

Esquema VI



El Esquema VII esboza el uso de I-35 para la conversión del núcleo de

15 pirrolidina. La pirrolidina se forma por cierre del anillo mediante una aminación reductora intramolecular para formar ambas pirrolidinas cis y trans. La separación de la pirrolidina cis y trans seguido por reducción del grupo nitro a una amina da la anilina pirrolina final deseada usada para la síntesis de análogos.

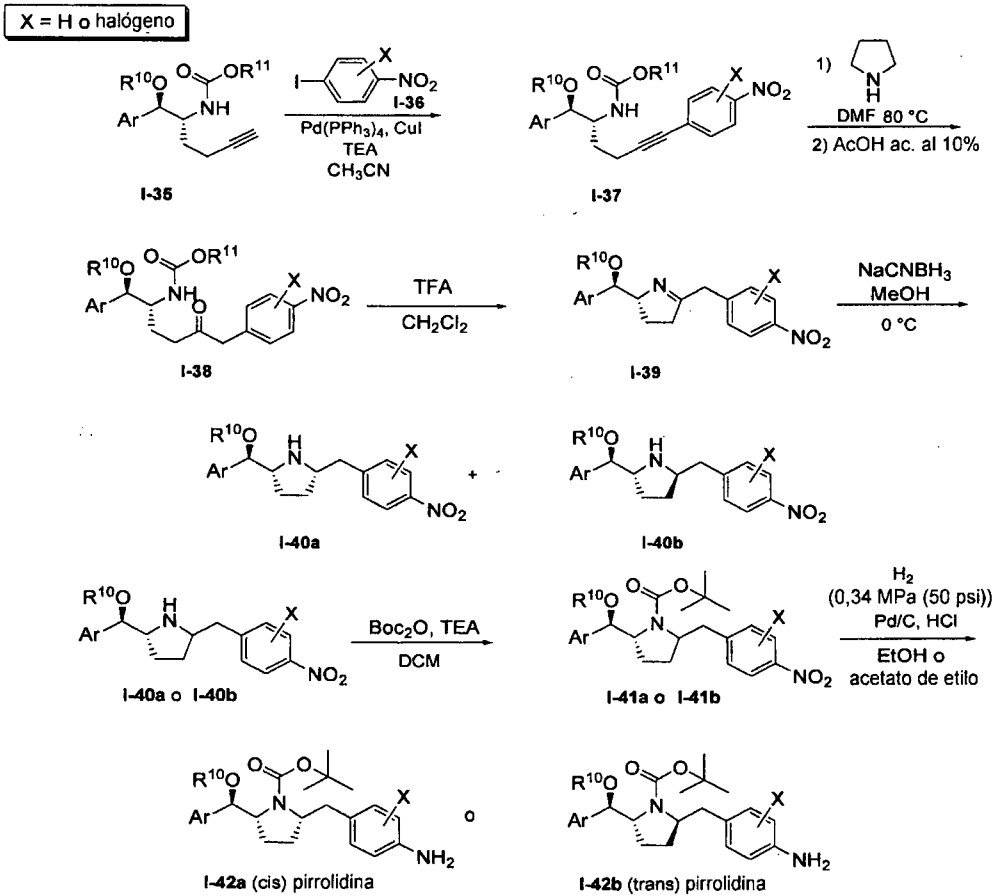
El alquino I-35 puede hacerse reaccionar en una reacción de acoplamiento cruzado de tipo

20 Sonagashira con el haluro de arilo I-36 correspondiente disponible en el mercado dando I-37 usando las condiciones de reacción apropiadas conocidas por los especialistas en la técnica. Las

condiciones de reacción pueden incluir el uso de catalizadores, tales como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), con o sin yoduro de cobre (I) en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, o acetato de paladio (II) con una base orgánica, tal como acetato tetrabutil amónico, en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo o DMF, en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. La cetona I-38 puede prepararse por la reacción de alquino I-37 con pirrolidina a una temperatura de 80°C en un disolvente tal como DMF durante un periodo de entre 3-6 h. El tratamiento posterior con una solución de ácido acético acuoso al 10% durante un periodo de entre 15-60 min a temperatura ambiente produce la cetona I-38. El grupo protector de carbamato I-38 puede retirarse usando condiciones de reacción apropiadas conocidas por los especialistas en la técnica dando la amina correspondiente, que posteriormente experimenta un cierre de anillo intramolecular con la cetona dando la imina I-39. Las condiciones de reacción pueden incluir ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, y ácido clorhídrico en un disolvente orgánico tal como éter. La reducción de la imina I-39 puede conseguirse por tratamiento con cianoborohidruro sódico en un disolvente orgánico, tal como metanol, a una temperatura de 0°C en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, durante un periodo de entre 18-24 h. Esto da los intermedios *cis*-pirrolidina (I-40a) y *trans*-pirrolidina (I-40b) que pueden separarse por cromatografía sobre gel de sílice. I-40a es el diastereómero principal producido en la reacción y es el primer diastereómero en eluir de la columna. La protección del nitrógeno de la pirrolidina de I-40a o I-40b con un grupo Boc se consigue por tratamiento con dicarbonato de *tert*-butilo en presencia de una base orgánica débil, tal como trietilamina. La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, dando el producto de fórmula estructural I-41a o I-41b. La hidrogenación del intermedio I-41a o I-41b por tratamiento con paladio al 10% sobre carbono en presencia de cloruro de hidrógeno en una atmósfera de hidrógeno entre 0,10 y 0,34 MPa (15 y 50 psi) en un disolvente, tal como acetato de etilo o etanol, durante un periodo de tiempo de 8-12 h da I-42a o I-42b. Dependiendo de la elección de las condiciones, los sustituyentes halógeno X pueden permanecer o retirarse en este momento dependiendo de la preferencia del intermedio final.

46

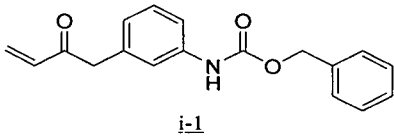
Esquema VII



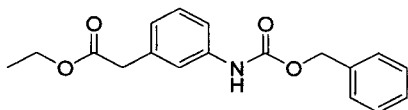
En algunos casos el orden de realización de los esquemas de reacción anteriores puede variarse para facilitar la reacción o evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan de manera que la invención pueda entenderse mejor. Estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deben considerarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

INTERMEDIO 1

10 [3-(2-Oxobut-3-en-1-il)fenil] carbamato de bencilo (i-1):

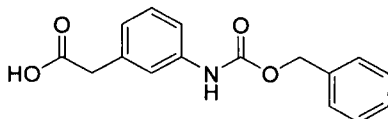


Paso A: (3-[(Benciloxi)carbonil]amino) fenil) acetato de etilo



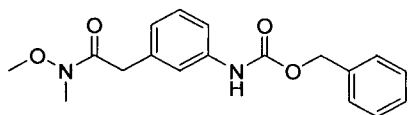
A una solución de (3-aminofenil) acetato de metilo (25g, 140 mmol) en 250 ml de DCM anhidro se añadió DIEA (28,5 ml, 155 mmol) y la solución resultante se enfrió hasta 0°C y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió a esta solución enfriada cloroformiato de bencilo (21,1 ml, 148 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se lavó con HCl 1 M, agua y luego salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. No fue necesaria purificación y el material (44g, 99%) se usó como tal para el siguiente paso de la reacción. LC-MS: m/z (ES) 314 (MH)⁺, 336 (MNa)⁺.

Paso B: Ácido (3-{{(benciloxi)carbonil}amino}fenil) acético



A una solución de 44,0 g (140 mmol) de (3-{{(benciloxi)carbonil}amino}fenil) acetato de etilo (del Paso A) en THF, etanol y agua (1:1:1, 1500 ml) se añadió LiOH sólido (16,8 g, 700 mmol) y la solución resultante se calentó hasta 60°C mediante un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche y luego se añadieron lentamente 40 ml de HCl concentrado, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C, hasta que la solución tenía un pH de aproximadamente 2-3. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 750 ml) y luego se combinaron y lavaron los orgánicos con agua y luego salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El compuesto del epígrafe (24,7 g, 87%) se usó para el siguiente paso de reacción sin purificación posterior. LC-MS: m/z (ES) 286 (MH)⁺, 308 (MNa)⁺.

Paso C: (3-{2-[Metoxi(metil)amino]-2-oxoetil}fenil)carbamato de bencilo



A una suspensión de 24,7 g (87 mmol) de ácido (3-{{(benciloxi)carbonil}amino}fenil) acético en 200 ml de diclorometano (del Paso B) se añadió trietilamina (30,2 ml, 173 mmol) lo que dio como resultado algo de exotermia (+5°C) y la suspensión se convirtió en una solución. Después de 10 minutos de enfriamiento, se añadió HOBt (13,2 g, 87 mmol), N,O- dimetilhidroxilamina HCl (8,5 g, 87 mmol) a la solución seguido por EDC (16,6g, 87 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la



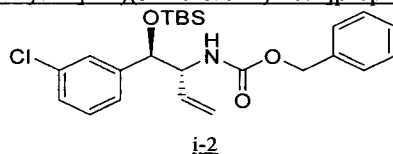
noche en atmósfera de nitrógeno. La solución se traspasó a un embudo de separación y se lavó con HCl 1 M lo que provocó una emulsión. Se añadió metanol para romper la emulsión y la fase acuosa se separó por reparto. Se secaron los orgánicos sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La recristalización del residuo en 1000 ml de hexano al 70% en acetato de etilo (calentado hasta reflujo y luego enfriado hasta temperatura ambiente durante la noche) proporcionó el compuesto del epígrafe (21 g, 74%) como un sólido blanco. LC-MS: m/z (ES) 329 (MH)⁺.

Paso D: [3-(2-Oxobut-3-en-1-il)fenil] carbamato de bencilo (i-1)

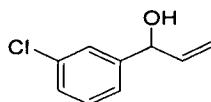
A una solución de 15g (45,7 mmol) de (3-{2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetil}fenil)carbamato de bencilo (del Paso C) en 1000 ml de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno enfriado hasta 0 °C con un baño de hielo/agua se añadió gota a gota mediante una cánula una solución 1,0 M de bromuro de vinil magnesio (100 ml en THF, 100 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C. La reacción se inactivó mediante una adición lenta de 500 ml de HCl 1 M manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo seguidamente con acetato de etilo y los orgánicos reunidos se lavaron con agua seguido por salmuera. Los orgánicos se secaron entonces sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage 75M eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (11 g, 78%) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z (ES) 310 (MH)⁺, 332 (MNa)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,44-7,36 (m, 7H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (s ancho 1H), 6,44 (dd, J = 10,5, 17,6 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 1,1, 17,6 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 1,1, 10,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,86 (s, 2H).

INTERMEDIO 2

((1R)-1-[(R)-{[terc-butil]dimetil}silil]oxi)(3-clorofenil)metil]prop-2-en-1-il} carbamato (i-2)



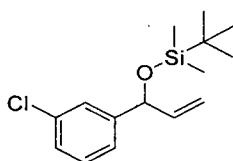
Paso A: 1-(3-Clorofenil)prop-2-en-1-ol



A una solución enfriada de 3-clorobenzaldehído (22,5 g, 160 mmol) en 100 ml de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno inerte se añadió lentamente mediante jeringa una solución 1,6 M de cloruro de vinil magnesio en THF (100 ml, 160 mmol) y la solución se agitó durante tres horas dejando calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con

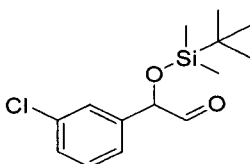
solución saturada de cloruro amónico y la fase orgánica se separó, se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y se combinaron las fases, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por Horizon MPLC con una columna de gel de sílice 40M+ usando un eluyente con gradiente de acetato de etilo al 0-40% en hexano proporcionó el compuesto del epígrafe (22,4 g, 44%). m/z (ES) 168, 170 (M, M+2)⁺, 190, 192 (MNa, MNa+2)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,38 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 3H), 5,90 (ddd, J = 7,3, 10,0, 17,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

10 Paso B: terc-butil {[1-(3-clorofenil)prop-2-en-1-il]oxi}dimetilsilano



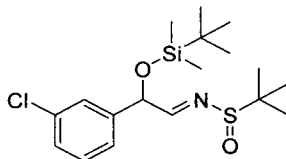
A una solución de 22,4 g (133 mmol) de 1-(3-clorofenil)prop-2-en-1-ol en 90 ml de DMF anhidro (del Paso A) se añadió cloruro de t-butildimetilsililo (20,0 g, 133 mmol) e imidazol (18,1 g, 266 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche en nitrógeno a temperatura ambiente. Se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separaron los orgánicos, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con un gradiente de eluyente de acetato de etilo al 0-15% en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (16,6 g, 46%). m/z (ES) 282, 284 (M, M+2)⁺; 151, 153 (M-OTBS, M-OTBS+2)⁺.

20 Paso C: {[Terc-butil (dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)acetaldehído



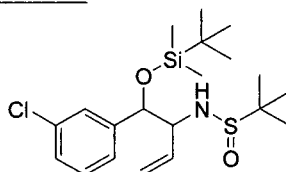
En una solución de 4,0g (14,2 mmol) de *terc*-butil {[1-(3-clorofenil)prop-2-en-1-il]oxi}dimetilsilano en diclorometano enfriado hasta -78°C mediante un baño de hielo seco/acetona (del Paso B) se burbujeó ozono hasta que la solución mantenía un color azul claro. Se burbujeó entonces nitrógeno en la solución hasta que viró a transparente. Se añadió sulfuro de metilo a la solución y la mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente. El material se concentró a vacío y el residuo se purificó por el residuo se purificó mediante MPLC Horizon con una columna de gel de sílice 40M+, eluyendo con un eluyente en gradiente de acetato de etilo al 0-50% en hexano proporcionando el producto (3,57 g, 89%).

Paso D: N-[(1E)-2-{[*tert*-butil]dimetil}silil]oxi}-2-(3-clorofenil)etiliden]-2-metilpropano-2-sulfonamida



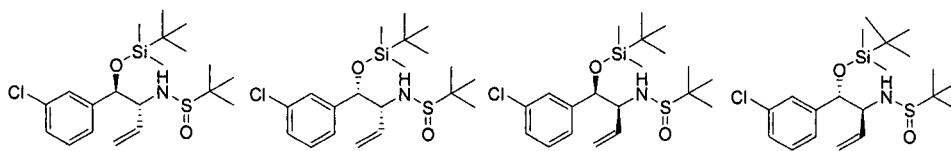
A una solución de 3,0 g (10,6 mmol) de {[*tert*-butil (dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)acetaldehído (del Paso C) y 1,3 g (10,6 mmol) de (R o S)-2-metil-2-propanosulfonamida en 50 ml de diclorometano anhidro se añadió sulfato de cobre(II) (3,4 g, 21,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. Se lavó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se secaron los orgánicos con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por MPLC Horizon, con una columna de gel de sílice 40M+, eluyendo con un eluyente en sistema de gradiente de acetato de etilo al 0-25% en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (3,26 g, 80%). m/z (ES) 387, 390 (M, M+2)⁺.

Paso E: N-{1-[{[*tert*-butil]dimetil}silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-prop-2-en-1-il}-2-metilpropano-2-sulfonamida



A una solución de 2,4 g (6,20 mmol) de N-[(1E)-2-{[*tert*-butil]dimetil}silil]oxi}-2-(3-clorofenil)etiliden]-2-metilpropano-2-sulfonamida en 20 ml de THF anhidro enfriado hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno (del Paso D) se añadió una solución 1,6 M de cloruro de vinil magnesio en THF (3,90 ml, 6,2 mmol) mediante jeringa y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora más. La reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los orgánicos, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por MPLC Horizon, con una columna de gel de sílice 40M+, eluyendo con un eluyente en sistema de gradiente de acetato de etilo al 0-35% en hexano proporcionando todos los cuatro diastereómeros como isómeros individuales.

Por RMN los cuatro productos obtenidos eran diastereómeros uno de otro. Los isómeros se marcaron cuando eluían de la columna de gel de sílice. El primer isómeros que eluyó se denominó isómero 1 y luego los isómeros 2, 3 y finalmente isómero 4.

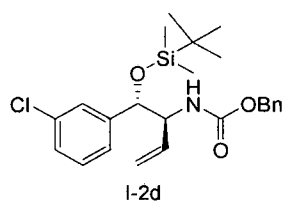
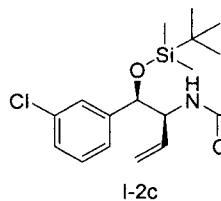
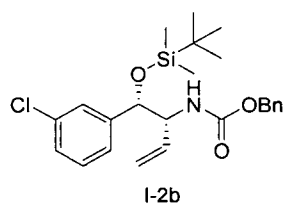


- Isómero 1: *m/z* (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (s, 1H), 7,30 (d ancho, J = 7,5, 1H), 7,26 (d ancho, J = 6,2 Hz, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,60 (ddd, J = 7,3, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 1,64 (s ancho 1H), 1,23 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).
- Isómero 2: *m/z* (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,33-7,31 (m, 2H), 7,26 (d ancho, J = 5,0 Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 5,44 (ddd, J = 7,2, 10,0, 17,4 Hz, 1H), 5,26 (d solapante, J = 7,3 Hz, 1H), 5,25 (d solapante, J = 17,3 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,02 (dt, J = 4,4, 7,8 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,20 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).
- Isómero 3: *m/z* (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32-7,29 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,04 (ddd, J = 7,1, 10,4, 17,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,10 (s, 3H).
- Isómero 4: *m/z* (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (s, 1H), 7,30 (d ancho, J = 7,5, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 5,92 (ddd, J = 7,1, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

Paso F: ((1R)-1-[(R)-{[terc-butil]dimetil}silil]oxi)(3-clorofenil)metil]prop-2-en-1-il}carbamato (i-2)

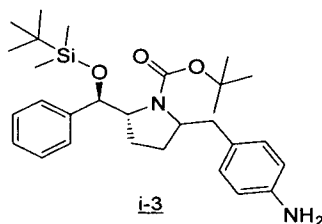
Al isómero 1 (510 mg, 2,22 mmol) de N-{1-[[[terc-butil]dimetil]silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-prop-2-en-1-il}2-metilpropano-2-sulfinamida (del Paso E) se añadieron 5 ml de HCl 4 M anhidro en dioxano y la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2 x 5 ml) para eliminar el HCl en exceso. El residuo se suspendió seguidamente en diclorometano anhidro, se colocó en atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta 0 °C con baño de hielo/agua y luego se añadió lentamente cloroformiato de bencilo (0,32 ml, 2,22 mmol) mediante jeringa seguido por diisopropiletil amina (1,19 ml, 6,66 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La solución se concentró hasta sequedad a vacío y el residuo se purificó por placas preparativas (4 x 1000 μM) eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (703 mg, 71%). *m/z* (ES) 446, 448 (M, M+2)⁺, 468, 470 (MNa, MNa+2)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (s, 1H), 7,30 (d ancho, J = 7,5, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 5,92 (ddd, J = 7,1, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

Los Intermedios relacionados con los descritos antes de estereoquímica distinta se pueden preparar a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento descrito antes.

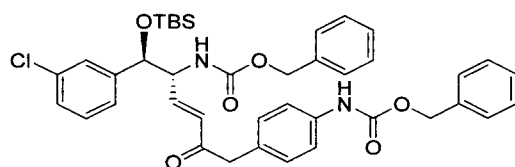


INTERMEDIO 3

- 5 (5R)-2-(4-Aminobencil)-5-[(R)-{[*tert*-butil]dimetil}silil]oxi}-
(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-3)



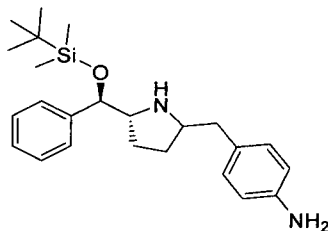
- Paso A: 4-[(3*E*, 5*R*, 6*R*)-5-{[(Benciloxi)carbonil]amino-6-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-
6-(3-clorofenil)-2-oxohex-3-en-1-il]fenil}carbamato de bencilo



10

- A una solución de [3-(2-oxobut-3-en-1-il)fenil] carbamato (i-1) (820 mg, 2,80 mmol) y ((1*R*)-1-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil}silil]oxi)(3-clorofenil)metil]prop-2-en-1-il}carbamato de bencilo (i-2) (500 mg, 1,12 mmol) en 7 ml de diclorometano anhidro se añadió el catalizador de Zhan I (740 mg, 1,12 mmol) y la solución verde resultante se calentó hasta 40 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó hasta sequedad y el residuo se purificó por placas preparativas (4 x 1000 μM) eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (348 mg, 50%). *m/z* (ES) 713, 715 (M, M+2)⁺, 735, 737 (MNa, MNa+2)⁺.

- 20 Paso B: 4-[(5*R*)-5-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil}silil]oxi}-(fenil)metil]pirrolidin-2-il}metil]anilina



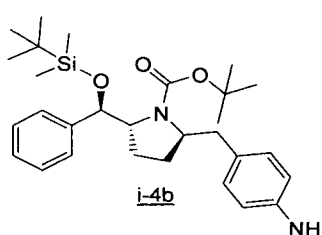
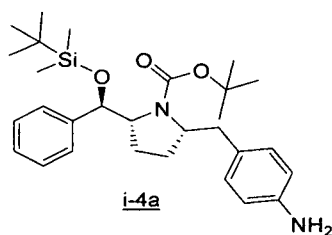
A una solución de 328 mg (0,46 mmol) de {4-[(3*E*, 5*R*, 6*R*)-5-
 5 {[(benciloxi)carbonil]amino-6-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-6-(3-clorofenil)-2-oxohex-3-en-1-
 il]fenil} carbamato de bencilo (del Paso A) en 25 ml de etanol se añadió paladio al 10% sobre
 carbón y la suspensión se colocó en una atmósfera de hidrógeno mediante un balón de hidrógeno
 gas. La reacción se agitó en hidrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente. La TLC mostró
 que la reacción se había completado. Se separó el catalizador por filtración usando un filtro de
 jeringa de PTFE Gilmen de 0,45 μ M y se lavó con etanol (4 x 5 ml). El filtrado se concentró
 hasta sequedad a vacío y el residuo se purificó por placas preparativas (3 x 1000 μ M) eluyendo
 10 con metanol al 5% en diclorometano proporcionando el compuesto del epígrafe (121 mg, 66%).
m/z (ES) 397 (MH)⁺.

Paso C: (5*R*)-2-(4-Aminobencil)-5-[(*R*)-{[*tert*-
butil]dimetil]silil]oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-3)

15 A una solución de 121 mg (0,315 mmol) de 4-({(5*R*)-5-[(*R*)-([*tert*-
 butil]dimetil]silil]oxi}(fenil)metil]pirrolidin-2-il}metil)anilina en 5 ml de THF anhidro (del Paso
 B) se añadió carbonato de *tert*-butilo (69 mg, 0,315 mmol), seguido por TEA (44 μ l, 0,315
 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno
 durante la noche. La mezcla de reacción se colocó directamente en una placa preparativa (1500
 20 μ M) y eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe
 (100 mg, 64%). *m/z* (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,40-
 7,30 (m, 5H), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,56-6,51 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,16-
 4,06 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,74 (d ancho, J = 11,8
 Hz, 1H), 2,44 (d ancho, J = 11,8 Hz, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 9H),
 25 1,50-1,42 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

SEPARACIÓN DEL INTERMEDIO 4a Y EL INTERMEDIO 4b

(2*S*, 5*R*)-2-(4-Aminobencil)-5-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil]silil]
oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-4a);
 30 (2*R*, 5*R*)-2-(4-Aminobencil)-5-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil]silil]
oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-4b)



Paso A: (2*S*, 5*R*)-2-(4-

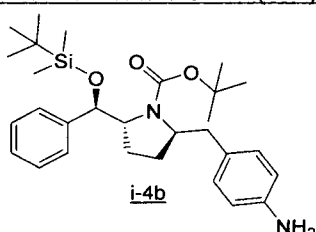
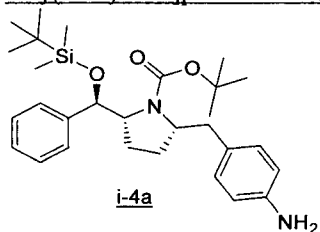
Aminobencil)-5-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-
carboxilato de *tert*-butilo (i-4a) y (2*R*, 5*R*)-2-(4-aminobencil)-5-[(*R*)-{[*tert*-
butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-4b)

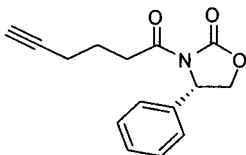
Se suspendió el intermedio i-3 (5*R*)-2-(4-aminobencil)-5-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla 4:1 de *cis* y *trans*) en metanol y se purificó mediante Berger Multigram SFC (supercrítica) usando un eluyente de metanol al 30% : dióxido de carbono al 60% para separar los dos diastereómeros. El primer isómero de la columna se denominó isómero minoritario 1 y el segundo isómero se denominó isómero mayoritario 2.

i-4a: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,40-7,30 (m, 5H), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,56-6,51 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,74 (d ancho, J = 11,8 Hz, 1H), 2,44 (d ancho, J = 11,8 Hz, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 0,12 (d ancho, J = 14,0 Hz, 3H), -0,04 (s, 3H). Eluyó 8,70 min en SFC, isómero 2

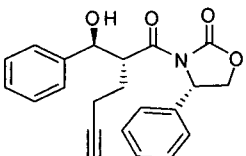
i-4b: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,40-7,30 (m, 5H), 6,76-6,68 (m, 2H), 6,56-6,51 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 2,72 (d ancho, J = 12,0 Hz, 1H), 2,44 (d ancho, J = 12,2 Hz, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,14 (d ancho, J = 13,8 Hz, 3H), 0,09 (s, 3H). Eluyó 7,78 min en SFC, isómero 1.

SÍNTESIS DEL INTERMEDIO 4a Y EL INTERMEDIO 4b
(2*S*, 5*R*)-2-(4-Aminobencil)-5-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-4a);
(2*R*, 5*R*)-2-(4-Aminobencil)-5-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-4b)



Paso A: (4S)-3-Hex-5-inoil-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona

- A una solución de 69,0 g (615 mmol) de ácido 5-hexinoico y 214 ml (1540 mmol) de trietilamina en 1,0 l de tetrahidrofurano anhidro a -25 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 83,0 ml (677 mmol) de cloruro de trimetilacetilo durante 20 min. Tras la adición se formó un precipitado blanco y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadieron secuencialmente 28,7 g (677 mmol) de cloruro de litio anhidro y 100,0 g (615,0 mmol) de (4S)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona y se dejó calentar la mezcla gradualmente hasta temperatura ambiente durante 12 h. Se eliminaron todos los volátiles a vacío y el residuo se diluyó con agua (1 litro) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (250 ml) se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-50% en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (135 g, 85,4%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 5,42 (dd, *J* = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 4,69 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,24-2,21 (m, 2H), 1,94 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 1,84 (quintuplete, *J* = 7,1 Hz, 2H). LC-MS: *m/z* (ES) 258,2 (MH)⁺.

Paso B: (4S)-3-{(2R)-2-[(S)-Hidroxi(fenil)metil]hex-5-inoil}-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona

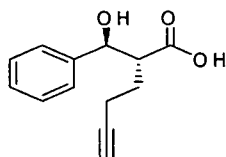
- A una solución agitada de 56,8 g (221 mmol) de (4S)-3-hex-5-inoil-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona del Paso A anterior en 265 ml de acetato de etilo anhidro a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 6,31 g (66,2 mmol) de cloruro de magnesio anhidro, 61,5 ml (442 mmol) de trietilamina, 26,9 ml (265 mmol) de benzaldehído y 42,3 ml (331 mmol) de clorotrimetilsilano y la mezcla resultante se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción heterogénea se filtró a través de un lecho corto de 300 ml de gel de sílice eluyendo con un litro adicional de acetato de etilo. El filtrado se evaporó hasta sequedad a vacío y el residuo se suspendió en 265 ml de metanol y 10 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 5 horas tiempo durante el cual la reacción se hizo homogénea. Se eliminaron entonces todos los volátiles a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-15% en

81

hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (65,0 g, 81,2%).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,30-7,28 (m, 8H), 7,09-7,07 (m, 2H), 5,42 (dd, $J = 8,7, 3,7$ Hz, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,65 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 8,7, 3,7$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,24 (td, $J = 7,1, 2,5$ Hz, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H). LC-MS: m/z (ES) 346,1 ($\text{MH}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 386,0 (MNa) $^+$.

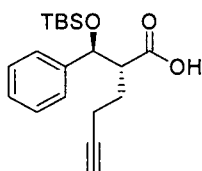
Paso C: Ácido (2R)-2-[(S)-hidroxi(fenil)metil]hex-5-inoico



A una solución agitada de 65,0 g (179 mmol) de (4S)-3-[(2R)-2-[(S)-

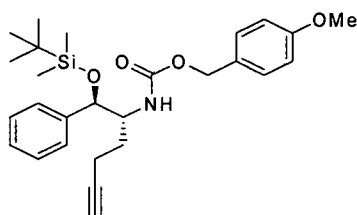
- 10 hidroxi(fenil)metil]hex-5-inoil}-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona de la Paso B anterior en 1050 ml de una mezcla 20 a 1 de tetrahidrofurano anhidro a agua a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 77,0 ml (894 mmol) de una solución al 35% de peróxido de hidrógeno acuoso a una velocidad suficientemente lenta para mantener la temperatura interna por debajo de 3 °C. A continuación, se añadieron 395 ml (395 mmol) de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio a una velocidad suficientemente lenta para mantener la temperatura interna de la reacción por debajo de 5 °C y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 °C. La reacción se inactivó con 755 ml (984 mmol) de una solución 1,3 M de sulfito sódico acuoso a una velocidad suficientemente lenta para mantener la temperatura interna de la mezcla por debajo de 5 °C. Se eliminaron todos los volátiles a vacío y la fase acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La fase acuosa se enfrió entonces hasta 0°C y se acidificó con una solución 6M de cloruro de hidrógeno acuosa hasta que se consiguió un pH de 3. La fase acuosa se extrajo entonces con acetato de etilo (3 x 300 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-10 % de acetato de etilo y 3% de ácido acético en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma incolora (32,0 g, 82,0%). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,28 (m, 5H), 4,85 (d, $J = 8,2$, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,97 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H). LC-MS: m/z (ES) 201,0 ($\text{MH}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.
- 25

30 Paso D: Ácido 2R)-2-[(S)-{[terc-butil]dimetil}silil]oxi}(fenil)metil]hex-5-inoico



A una solución agitada de 32,0 g (147 mmol) de ácido (2*R*)-2-[(*S*)-hidroxi(fenil)metil]hex-5-inoico del Paso C anterior en 500 ml de acetonitrilo anhidro a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 77,0 ml (513 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno 22 ml seguido por 66,3 g (440 mmol) de cloruro de *terc*-butildimetilsililo en tres porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, luego se evaporó a vacío para eliminar todos los volátiles. El residuo se diluyó con 300 ml de diclorometano y 100 ml de agua. Se añadió una solución acuosa 1,0 M de cloruro de hidrógeno a la mezcla hasta que se consiguió un pH de 3 en la fase acuosa. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml) y luego se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y evaporación a vacío, el residuo se disolvió en 350 ml de metanol y se añadieron 350 ml (280 mmol) de una solución acuosa 0,8 M de carbonato potásico. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h y luego se evaporó a vacío para eliminar los volátiles. El residuo se diluyó con 300 ml de diclorometano y la fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 5,0 M de cloruro de hidrógeno hasta que se consiguió un pH de 3. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml) luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 3-15% de acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (42,3 g, 86,6%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,27 (m, 5H), 4,78 (d, *J* = 8,7, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,90 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,27 (s, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 333,2 (MH)⁺.

25 Paso E: {(1*R*)-1-[(*R*)-{[*terc*-Butil]dimetilsilil]oxi}(fenil)metil]pent-4-in-1-il}carbamato de 4-metoxibencilo

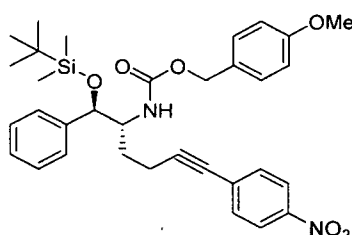


30 A una solución de 40,0 g (120 mmol) de ácido (2*R*)-2-[(*S*)-{[*terc*-butil]dimetil]silil]oxi}(fenil)metil]hex-5-inoico del Paso D anterior y 33,5 ml (241 mmol) de trietilamina en 400 ml de tolueno anhidro a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 37,5 ml (132 mmol) de azida de difenilfosforilo. La mezcla se agitó durante 5 h y luego se añadieron 37,5 ml (301 mmol) de alcohol 4-metoxibencílico. La mezcla resultante se calentó hasta 105 °C durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con

250 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml) luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 3-10% en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (50,9 g, 90,5%). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 7,28-7,21 (m, 7H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,77-4,59 (m, 2H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,15 (s, 3H). LC-MS: m/z (ES) 468,1 (MH) $^+$, 490,0 (MNa) $^+$.

10

Paso F: [(1R)-1-[(R)-{[terc-butil]dimetil}silil]oxi](fenil)metil]-5-(4-nitrofenil)pent-4-in-1-il]carbamato de 4-metoxibencilo

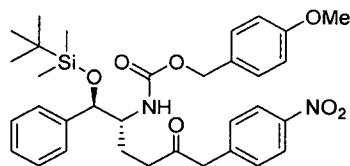


A una solución de acetileno (del Paso E, 40g, 80 mmol) y 4-yodonitrobenceno (21,8 g, 88 mmol) en DMF anhidro (500 ml) se añadió trietilamina (111 ml, 797 mmol). Se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (1,95 g, 2,39 mmol) y yoduro de cobre(I) (910 mg, 4,78 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno (burbujeo durante 15 minutos) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se vertió en agua (1200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). A continuación se lavaron los orgánicos combinados con agua (2 x 500 ml), NaCl sat. (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por MPLC (Horizon Biotage 2x Flash 65i) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-30% en hexano dando 41 g (84%) como un aceite rojo oscuro. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 8,11-8,04 (m, 2H), 7,94-8,01 (m, 1H), 7,38-7,21 (m, 8H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,77-4,59 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (t, $J = 7,1$ Hz, $H = 2\text{H}$), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), -0,10 (s, 3H). LC-MS: m/z (ES) 589,3 (MH) $^+$, 611,2 (MNa) $^+$.

20

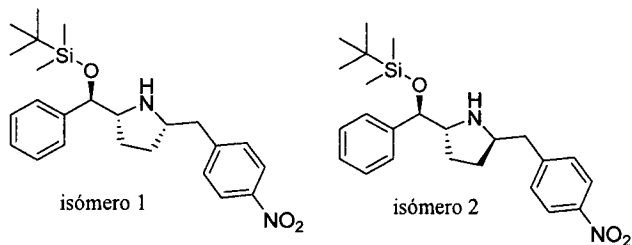
25

Paso G: [(1R)-1-[(R)-{[terc-butil]dimetil}silil]oxi](fenil)metil]-5-(4-nitrofenil)-4-oxopentil]carbamato de 4-metoxibencilo



A una solución de nitrofenil acetileno (del Paso F, 41 g, 65,5 mmol) en DMF (40 ml) se añadió pirrolidina (14 ml, 196,5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución al 10% de ácido acético en agua (110 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 horas. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml); las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua (2 x 250ml), NaCl sat. (100ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por Horizon Flash 75 eluyendo con un gradiente ascendente desde hexanos al 100% hasta EtOAc al 50% en Hexanos dando 34 g (81%) como un aceite naranja oscuro. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): 8,17-8,14 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 9H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,96 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 3Hz, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 2H), 2,65-2,52 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

Paso H: (2R, 5S)-2-[(R)-{[terc-butil]dimetil}silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidina (2R, 5R)-2-[(R)-{[terc-butil]dimetil}silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidina



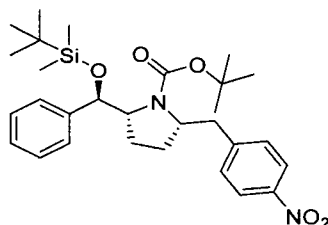
A una solución de cetona amina protegida con MOZ (del Paso G, 34 g, 56 mmol) en DCM (350ml) se añadió TFA (256ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (750 ml) y se enfrió hasta 0°C mediante un baño de hielo/agua. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (21,2 g, 337 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche dejando calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se inactivó mediante adición de agua y los orgánicos se removieron a vacío. La capa acuosa se extrajo entonces con EtOAc (x2) y las capas de EtOAc combinadas se lavaron con NaCl saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron

y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: gradiente ascendente desde 100% de Hexanos hasta 35% de tOAc en Hexanos) dando 16,4 g (63,4%) del primer isómero, (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidina y 3,1 g (12%) del segundo isómero (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[*tert*-

Isómero 1: LC-MS: *m/z* (ES) 427,3 (MH)⁺

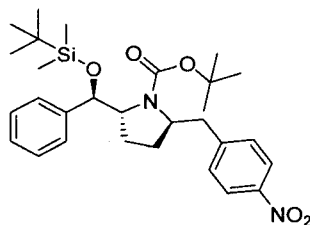
Isómero 2: LC-MS: *m/z* (ES) 427,3 (MH)⁺

Paso I: (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[*tert*-Butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



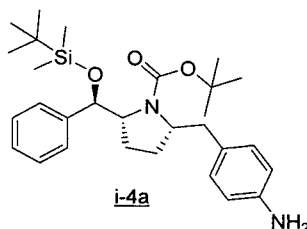
A una solución de (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12 g, 42,5 mmol) en THF anhidro se añadió Boc anhídrido (9,3g, 42,5 mmol) seguido por TEA (17,76 ml, 127,4 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se lavó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por MPLC Horizon Biotage (columna de gel de sílice 65i) eluyendo con un gradiente de 20-75% de acetato de etilo en hexano proporcionando el producto deseado. LC-MS: *m/z* (ES) 527,3 (MH)⁺, 549,2 (MNa)⁺.

Paso J: (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[*Terc*-butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se preparó de la misma forma que le Paso I pero reemplazando el isómero *cis* pirrolidina por el isómero *trans*, (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(nitrobencil)pirrolidina. LC-MS: *m/z* (ES) 527,3 (MH)⁺, 549,2 (MNa)⁺.

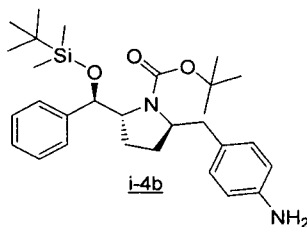
Paso K: (2*S*, 5*R*)-2-(4-Aminobencil)-5-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-4a);



Se cargó un matraz agitador de Parr de 500 ml con Pd al 10% /c (4,75 g) y a esto se añadieron 100 ml de metanol para cubrir el catalizador. Se añadió entonces a la suspensión una solución del nitro intermedio del Paso I (8,5 g, 18,5 mmol) en metanol (80 ml), seguido por 15,4 ml de cloruro de hidrógeno 1,0M en solución metanólica. El recipiente de reacción se colocó en una presión de hidrógeno gas de 50 PSI y la mezcla se agitó durante la noche. Se tomó una alícuota y se analizó por LC-MS que mostró que la reacción se había completado.

El catalizador se separó por filtración usando Celite y se lavó con metanol (2 x 100 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad y el producto se purificó por MPLC Horizon (columna de sílice 65i) eluyendo con un gradiente que ascendía desde 0% a 30% de acetato de etilo proporcionando el compuesto del epígrafe (6,2g, 72%). *m/z* (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,29 (m, 5H), 6,76-6,68 (m, 2H), 6,55-6,50 (m, 2H), 5,52-5,49 (m, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 2H), 2,74 (d ancho, J = 11,7 Hz, 1H), 2,44 (d ancho, J = 11,7 Hz, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 0,13 (d ancho, J = 14,0 Hz, 3H), -0,05 (s, 3H)

Paso L: (2*R*, 5*R*)-2-(4-Aminobencil)-5-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-4b)

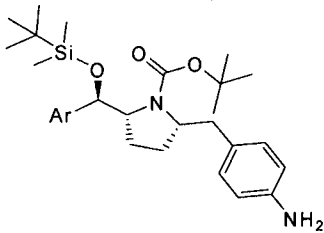


Se preparó de la misma forma que le Paso K pero reemplazando el isómero cis pirrolidina por el isómero trans, (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butil]dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. *m/z* (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,41-7,30 (m, 5H), 6,73-6,67 (m, 2H), 6,56-6,50 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,72 (d ancho, J = 12,0 Hz, 1H), 2,44 (d ancho, J = 12,0 Hz, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H),

1,90-1,82 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,49-1,42 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,10-1,02 (m,1H), 0,95 (s, 9H), 0,14 (d ancho, J = 13,7 Hz, 3H), 0,10 (s, 3H).

Los intermedios siguientes se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando los procedimientos descritos antes para el intermedio i-4a.

TABLA 1

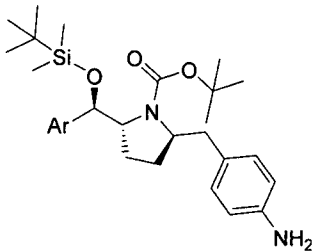


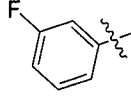
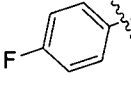
INTERMEDIO	AR	MASA CALCULADA	MS (E/Z) (MH) ⁺
I-4C		514,30	515,30
I-4D		514,30	515,30
I-4E		532,30	533,30
I-4F		532,30	533,30

Los intermedios siguientes se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando los procedimientos descritos antes para el intermedio i-4b.

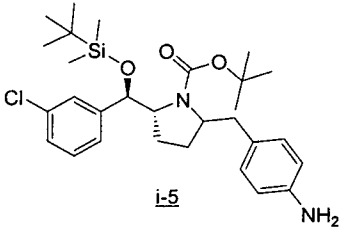
15

TABLA 2

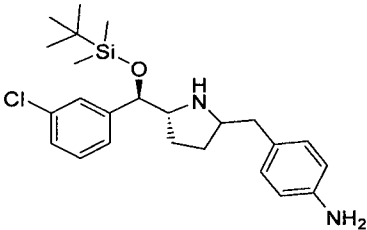


INTERMEDIO	AR	MASA CALCULADA	MS (E/Z) (MH) ⁺
I-4G		514,30	515,30
I-4H		514,30	515,30

INTERMEDIO 5
(5*R*)-2-(4-aminobencil)-5-[(*R*)-{*tert*-butil)dimetil)silil]oxi}
(3-clorofenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-5)



Paso A: 4-({(5*R*)-5-[(*R*)-{*tert*-butil)dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)anilina



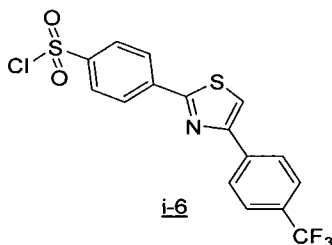
A una solución de 100 mg (0,15 mmol) de {4-[(3*E*, 5*R*, 6*R*)-5-
{[(benciloxi)carbonil]amino-6-{*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-6-(3-clorofenil)-2-oxohex-3-en-1-il]fenil}carbamato de bencilo (del Paso A) en 8 ml de acetato de etilo se añadió paladio al 10% sobre carbón y la suspensión se colocó en una atmósfera de hidrógeno mediante un balón de hidrógeno gas. La reacción se agitó en hidrógeno durante 8 horas a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración usando un filtro de jeringa de PTFR Gilmen de 0,45 uM y se lavó con acetato de etilo (4 x 2 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad a vacío y el residuo se purificó por placa preparativa (1000 µM) eluyendo con 5% de metanol en diclorometano proporcionando el compuesto del epígrafe (33 mg, 51%). *m/z* (ES) 430, 432 (M, M+2)⁺.

Paso B: (*R*)-2-(4-aminobencil)-5-[(*R*)-{*tert*-butil)dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]pirrolidin-carboxilato de *tert*-butilo (i-5)

A una solución de 33 mg (0,07 mmol) de 4-({(5R)-5-[(R)-({*tert*-butil)dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]pirrolidin-2-il}metil)anilina en 1 ml de THF anhidro (del Paso A, i-5) se añadió carbonato de *tert*-butilo (15,3 mg, 0,07 mmol), seguido por TEA (13 ul, 0,07 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se colocó directamente en una placa preparativa (500 uM) y eluyó con 30% de acetato de etilo en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (25 mg, 78%). *m/z* (ES) 530, 532 (M, M+2)⁺, 430, 432 (M-Boc, M-Boc+2)⁺.

10 INTERMEDIO 6

Cloruro de 4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}bencenosulfonilo (i-6)

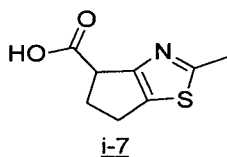


El Intermedio 6 se puede preparar de acuerdo con procedimientos publicados, por ejemplo, Ikemoto et al., *Tetrahedron* 2003, 59, 1317-1325.

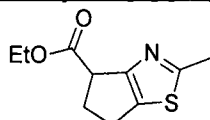
15

INTERMEDIO 7

Ácido 2-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxílico (i-7)



20 Paso A: 2-Metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etilo



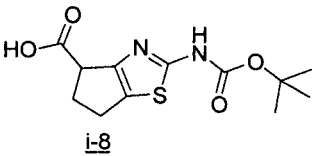
A una solución de 2-oxociclopentano-2-carboxilato de etilo (56g, 359mmol) en cloroformo (500 ml) enfriada a 0°C se añadió bromo (18,5 ml, 359 mmol) durante ~20 min. Después de completarse la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 90 minutos para

25

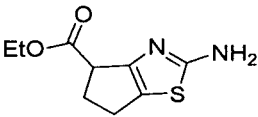
eliminar la mayor parte del HBr. Se lavó con agua (500 ml), NaHCO₃ sat. (250 ml), NaCl sat. (200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en EtOH (500 ml) y se añadió tioacetamida (26,9 g, 359 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió y se evaporó y el residuo se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat., se lavó la fase orgánica con NaCl sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por MPLC (Biotage Horizon: 2 x FLASH 65i) eluyente: 100% de Hexanos (450 ml), gradiente ascendente desde 100% de Hexanos hasta 25% de EtOAc en Hexanos (1400 ml), luego 25% de EtOAc en Hexanos dando el compuesto del epígrafe (32 g, 42%) como un aceite oscuro. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,22 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,0Hz, 3H).

Paso B: Ácido 2-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxílico (i-7)
A una solución de 31,5 g (149 mmol) de 2-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etilo en THF (450 ml) y metanol (100 ml) (del Paso A) se añadió una solución de hidróxido de litio (149 ml de una solución 1M, 149 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminaron los orgánicos por evaporación y el residuo acuoso se extrajo con Et₂O (2 x 250 ml) y se acidificó hasta pH = 3 mediante la adición de HCl 1 M (~170 ml) y se saturó con NaCl sólido. Se extrajo con DCM (3 x 250 ml), las fases combinadas de DCM se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron. Se extrajo con DCM (3 x 250 ml), las fases combinadas de DCM se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron. El residuo se trituró con acetonitrilo, se filtró y se secó dando el compuesto del epígrafe (7,1 g, 26%) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 11,75 (s ancho 1H), 4,02 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,90-2,66 (m, 6H).

INTERMEDIO 8
Ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxílico (i-8)

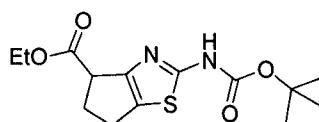


Paso A: 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etilo



Se preparó del mismo modo que el intermedio (i-7) reemplazando la tioacetamida en Paso A por tiourea. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 5,30 (s ancho 2H), 4,21 (c, $J = 7,0$, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,0$, 3H).

5 Paso B: 2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etilo



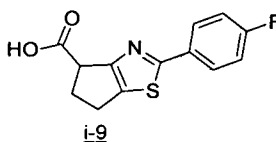
10 A una solución de 230 mg (1,08 mmol) de 2-amino-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etilo en diclorometano (5 ml) (del Paso A) se añadió dicarbonato de di-*tert* butilo (236 mg, 1,08 mmol), trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol) y DMAP (13 mg, 0,11 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con HCl 1N (10 ml), NaCl sat. (5 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por MPLC (Biotage Horizon: FLASH 25+S) eluyente: 100% de Hexanos (100 ml),
15 gradiente 0-15% de EtOAc en Hexanos (900 ml) luego 15% de EtOAc en Hexanos (500 ml) dando el compuesto del epígrafe (160 mg, 47%) como una espuma blanca. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 9,23 (s ancho 1H), 4,17 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,95 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

20 Paso C: Ácido 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxílico (i-8)

Se preparó a partir de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etilo (del Paso B) usando un procedimiento análogo al encontrado en el intermedio (i-7) Paso B. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 3,96 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).
25

INTERMEDIO 9

Ácido 2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxílico (i-9)



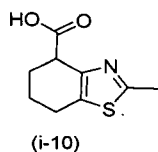
30

Se preparó usando procedimientos análogos a los encontrados en el intermedio 7 (i-7) reemplazando tioacetamida por 4-fluorotiobenzamida en el Paso A. RMN de ^1H (500 MHz,

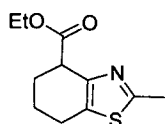
DMSO-d₆) δ : 7,90 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8,7, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H).

INTERMEDIO 10

5 Ácido 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-10)



Paso A: 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etilo



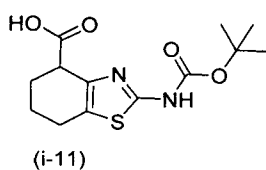
- 10 A una solución de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (15 g, 88 mmol) en éter dietílico anhidro (40 ml) enfriado a 0°C se añadió bromo (4,5 ml, 88 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Después de completar la adición, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat., NaCl sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se suspendió en etanol
- 15 (100 ml) y se añadió tioacetamida (6,6 g, 88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se repartió entre NaHCO₃ sat. y DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por MPLC (Biotage Horizon: FLASH 65i) eluyente: 100% de Hexanos (500 ml), gradiente 0 a 25% de EtOAc en Hexanos (1200 ml) luego 25% de EtOAc en Hexanos (1200
- 20 ml) dando el compuesto del epígrafe (6,14 g, 31%) como un aceite naranja pálido. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 4,22 (c, J = 7,1, 2H), 3,84 (t, J = 5,5, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,1, 3H).

Paso B: Ácido 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-10)

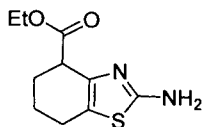
- 25 Se preparó a partir de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (del Paso A de acuerdo con el procedimiento descrito en el intermedio (i-7) Paso B. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 9,26 (s ancho 1H), 3,81 (c, J = 7,3 y 5,9, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 2H), 1,82 (m, 1H).

30 INTERMEDIO 11

Ácido 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-11)



Paso A: 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etilo



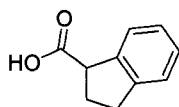
5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el intermedio (i-10) Paso A reemplazando tioacetamida por tiourea. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,28 (s ancho 2H), 4,11 (c, $J = 7,3$, 2H), 3,71 (t, $J = 5,0$, 1H), 2,57-2,39 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (t, $J = 7,3$, 3H).

10 **Paso B:** Ácido 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-11)

Se preparó a partir de 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (del Paso A) de acuerdo con los procedimientos descritos en el intermedio (i-8) Pasos B y C. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 3,70 (t, $J = 5,2$, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

INTERMEDIO 12

Ácido indan-1-carboxílico (i-12)



20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía Journal of Organic Chemistry (2000), 65(4), 1132-1138.

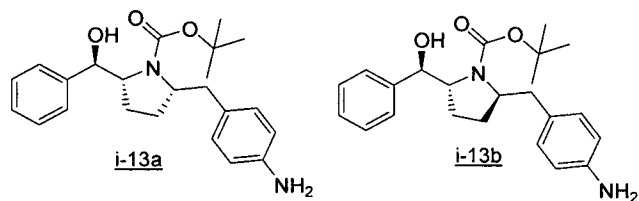
INTERMEDIO 13a E INTERMEDIO 13b

(2*S*, 5*R*)-2-(4-Aminobencil)-5-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]

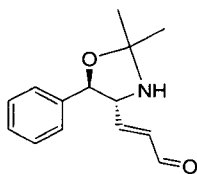
25 pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-13a);

(2*R*, 5*R*)-2-(4-Aminobencil)-5-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]

pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-13b)



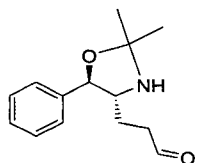
Paso A: (4R, 5R)-2, 2-Dimetil-4-[(1E)-3-oxoprop-1-en-1-il]-5-fenil-1, 3-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo



5

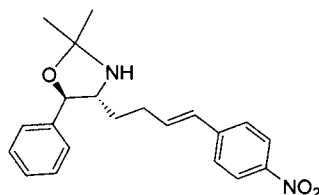
A una solución de (4*S*, 5*R*)-4-formil-2, 2-dimetil-5-fenil-1, 3-oxazolidin-3-carboxilato de *terc* –butilo (20,9, 89,1 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se añadió (trifenilfosforaniliden) acetaldehído (27,1 g, 89,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40h. Después de eliminar 1/3 del disolvente, se añadió
10 generosamente hexanos y el sólido resultante se separó por filtración. La cromatografía ultrarrápida sobre un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, gradiente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos y luego 20% de acetato de etilo en hexanos) dio 16,3 g (72%) del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo. LC/MS 354,3 (M+23).

15 Paso B: (4R, 5R)-2, 2-Dimetil-4-(3-oxopropil)-5-fenil-1, 3-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*R*, 5*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*E*)-3-oxoprop-1-en-1-il]-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*–butilo (19,6 g, 59,1 mmol) (del Paso A) en acetona (150 ml) se
20 añadieron 1,9 g de Pd al 10%/C y la suspensión resultante se agitó en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido se separó por filtración en celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, gradiente de 0 a 20% acetato de etilo en hexanos y luego 20% acetato de etilo en hexanos) proporcionando 11,5 g (58%) del compuesto del epígrafe como un aceite
25 incoloro. LC/MS 356,3 (M+23).

Paso C: (4R, 5R)-2, 2-Dimetil-4-[(3E)-4-(4-nitrofenil)but-3-en-1-il]-5-fenil-1, 3-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (4R, 5R)-2, 2-dimetil-4-[(3Z)-4-(4-nitrofenil)but-3-en-1-il]-5-fenil-1, 3-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo

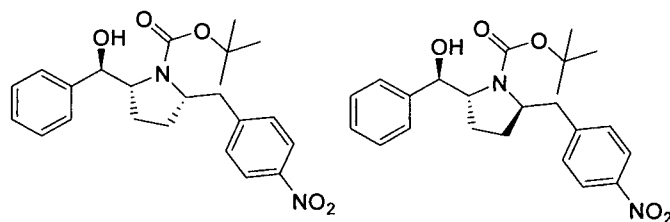


5

A una solución de (4R, 5R)-2, 2-dimetil-4-(3-oxopropil)-5-fenil-1, 3-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 30,0 mmol) del Paso B en CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió bromuro de (4-nitrobencil)trifenil-fosfonio (21,5g, 45,0 mmol) seguido por Et₃N (8,36 ml, 60,0 mmol). La mezcla de reacción roja se agitó a temperatura ambiente durante 48h. Se vertió hexano (200 ml) en la mezcla de reacción y el sólido se separó por filtración. La cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en hexanos y luego 10% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 10,7 g (79%) de los compuestos del epígrafe (mezcla *cis trans*) como espuma amarillo pálido. LC/MS 475,4 (M+23).

10

Paso D: (2R, 5S)-2-[(R)-Hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2R, 5R)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de la mezcla *cis/trans* anterior (7,86 g, 17,4 mmol) del Paso C en acetato de etilo (100 ml) se añadieron 50 ml de solución 2N de HCl y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se calentó hasta 45 °C durante 3h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El sólido blanco resultante se disolvió en *N, N*-dimetilformamida (100 ml) y se añadieron 15,1 ml (86,7 mmol) de ^tPr₂Net. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Se añadió entonces dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,55 g, 20,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, gradiente de 0 a 30% acetato de etilo en hexanos) proporcionando 1,61 g (22%) de los

20

25

compuestos del epígrafe (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (*cis*) y 3,9 g (54%) (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (*trans*). LC/MS 435,4 (M+23).

5 Paso E: (2*S*, 5*R*)-2-(4-Aminobencil)-5-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-13a)

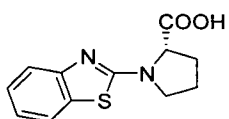
A una solución del anterior (*cis*) (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,51 g, 3,66 mmol) del Paso D en etanol (20 ml) se añadió 0,15 g de Pd al 10%/C y la suspensión resultante se agitó en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. La filtración a través de Celite y la eliminación del disolvente dio 1,40 g (100%) del compuesto del epígrafe como espuma blanca que se usó sin purificación posterior. LC/MS 405,3 (M+23).

15 Paso F: (2*R*, 5*R*)-2-(4-Aminobencil)-5-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-13b)

A una solución de (*trans*) (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,90 g, 9,46 mmol) del Paso D en etanol (40 ml) se añadieron 0,4 g de Pd al 10%/C y la suspensión resultante se agitó en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. El sólido se separó por filtración a través de Celite. Después de eliminar el disolvente, la cromatografía ultrarrápida sobre un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en hexanos y luego 30% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 2,30 g (64%) del compuesto del epígrafe como una espuma blanca. LC/MS 405,3 (M+23).

25 INTERMEDIO 14

Ácido (2*S*)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxílico (i-14):



A una solución de 28 mg (0,24 mmol) de L-Prolina en N, N-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente se añadieron 51 mg (0,24 mmol) de 2-bromobenzotiazol, 100 mg (0,72 mmol) de carbonato potásico y 6 mg (0,03 mmol) de yoduro de cobre. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Se filtró entonces y se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-60% de ácido trifluoracético al en acetonitrilo/ácido trifluoracético al 0,1% en agua). Las fracciones puras se liofilizaron durante la noche dando 35 mg del compuesto del epígrafe al 60% como un sólido marrón claro. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1

[Handwritten signature]

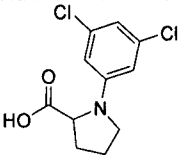
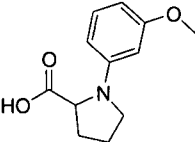
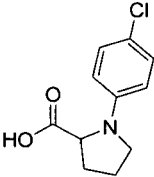
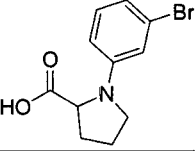
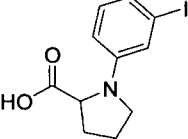
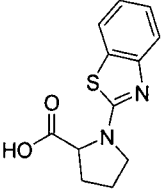
H), 4,48 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,52-3,61 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 2,01-2,11 (m, 3 H). LC/MS 249,3 (M+1)

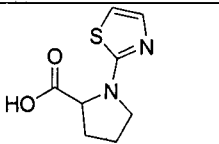
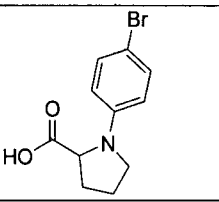
INTERMEDIOS 15-22

5 Los siguientes intermedios de L-prolina N-sustituídos se prepararon a partir de materiales de partida apropiados usando los procedimientos descritos antes y procedimientos conocidos en la técnica.

10

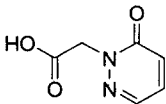
TABLA 3:

Intermedio	Estructura	Masa Calculada	MS (e/z) (MH) ⁺
i-15		260,12	260,76(M) 262,66(M+2)
i-16		221,25	222,40
i-17		225,67	225,42 (M) 227,06 (M+2)
i-18		270,12	269,98 (M) 271,92 (M+2)
i-19		317,12	317,92
i-20		248,30	249,30

i-21		198,24	199,15
i-22		270,12	269,90 (M) 271,96 (M+2)

INTERMEDIO 23

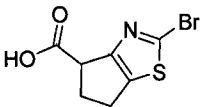
Ácido (6-oxopiridazin-1(6H)-il)acético (i-23)



5 A una solución de ácido 3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)acético (1g, 5,30 mmol, ChemBridge) en 40 ml metanol se añadieron 100 mg de paladio al 10% sobre carbón y la suspensión resultante se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó intensamente durante cuatro horas a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración a través de un filtro de jeringa de PTFE Gilmen de 0,45 µM y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (D₂O): δ 9,07 (dd, J = 1,6, 3,9 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 4,1, 9,4 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 1,6, 9,3 Hz, 1 H), 4,97 (s, 2H). LC/MS 155,09 (M+1)

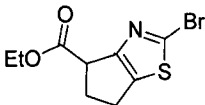
INTERMEDIO 24

Preparación de ácido 2-bromo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico (i-24)



15

Paso A: 2-Bromo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxilato de etilo

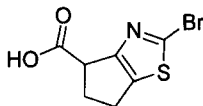


20 A una solución de *terc*-butil nitrito (4,2 ml, 35,3 mmol) y bromuro de cobre(II) (6,3 g, 28,3 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió en varias porciones 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etilo (5g, 23,6 mmol). Una vez completada la adición la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en HCl 2 M (600 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), las fases combinadas de EtOAc se lavaron con

HCl 1 M (500 ml), agua (250 ml), NaHCO₃ sat. (200 ml), NaCl sat. (150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por MPLC (Biotage Horizon: FLASH 40 M) eluyente: 100% de Hexanos (100 ml), gradiente que asciende desde 100% de Hexanos hasta 25% de EtOAc en Hexanos (750 ml), luego 25% de EtOAc en Hexanos (700 ml) dando 1,87 g (29%) como un aceite naranja claro. RMN de ¹H (500MHz CDCl₃) δ: 4,22 (c, J = 7,1, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,77 (c, J = 7,3, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).

Paso B:

Ácido 2-bromo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico



10

Una solución del producto del Paso A (4,92 g, 17,82 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla de NaOH 5N (4,25 ml, 21,25 mmol), agua (16 ml) y metanol (30 ml). Después de completarse la adición la mezcla se agitó durante 2 horas. El metanol se eliminó por evaporación y se ajustó el pH de la fase acuosa restante a ~2,5 con

15

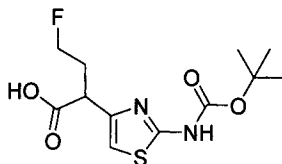
HCl conc. La mezcla se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc (x3); las fases combinadas de EtOAc se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se trataron con carbón activado durante la noche. La mezcla filtrada se evaporó. El residuo se trituró con EtOAc y el sólido se filtró dando 1,94 g del producto deseado. Las aguas madres se evaporaron y purificaron por MPLC usando un gradiente que asciende desde 100% de Hexanos hasta 100% de EtOAc en Hexanos dando otros 0,82 g del producto del epígrafe (2,76 g en total, 62%) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (500MHz CDCl₃) δ: 4,04 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 1H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 2H).

20

INTERMEDIO 25

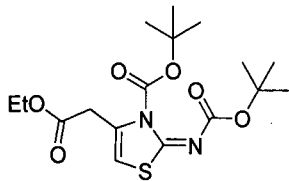
25

Preparación de ácido 2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-4-fluorobutanoico (i-25)



Paso A:

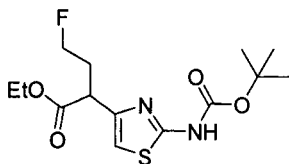
(2*E*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)inimo]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-3(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una solución de 2-amino tiazol-4-acetato de etilo (8 g, 43 mmol) en DCM (75 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (20,63 g, 95 mmol), base de Hunig (16,51 ml, 95 mmol) y DMAP (1,57 g, 12,89 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua, NaCl sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó by MPLC empleando un gradiente que asciende desde 100% de Hexanos hasta 50% de EtOAc en Hexanos dando el compuesto del epígrafe 12,5 g (75%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (500MHz CDCl₃) δ: 7,02 (s, 1H), 4,17 (c, J = 7,3, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,51 (s, 18H), 1,25 (t, J = 7,3, 3H).

10

Paso B: 2-(2-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-4-fluorobutanoato de etilo

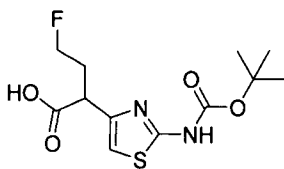


15 A una solución del producto del Paso A (7,5 g, 19,4 mmol) en THF anhidro (100 ml) enfriado a -78°C se añadió butil litio (8,54 ml de una solución 2,5 M, 21,35 mmol), seguido por 1-yodo-2-fluoroetano (6,75 g, 38,8 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 horas y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución al 10% p/p de ácido cítrico (21 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó para eliminar el THF y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases combinadas de EtOAc se lavaron con agua, NaCl sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por MPLC eluyente: gradiente que asciende desde 100% de Hexanos hasta 25% de EtOAc en Hexanos. La purificación posterior por PREP-HPLC en una columna C18 empleando un gradiente que asciende desde 100% agua hasta 95% acetonitrilo en agua +0,05% de TFA dio el compuesto del epígrafe 500 mg (7%). RMN de ¹H (500MHz CDCl₃) δ: 8,22 (s ancho 1H), 6,75 (s, 1H), 4,32-4,57 (m, 2H), 4,12-4,25 (m, 2H), 3,95 (t, J = 7,5, 1H), 2,40- 2,52 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,25 (t, J = 7,1, 3H).

20

25

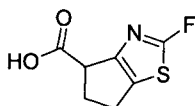
Paso C: Ácido 2-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-4-fluorobutanoico



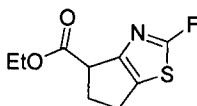
A una solución del producto del Paso B (100 mg, 0,3 mmol) en una mezcla de THF (1 ml) y metanol (0,3 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (0,3 ml de una solución 1M, 0,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió HCl 1N (0,3 ml, 0,3 mmol) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto bruto resultante se usó inmediatamente sin purificación.

INTERMEDIO 26

Preparación de ácido 2-fluoro-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]-tiazol-4-carboxílico (i-26)

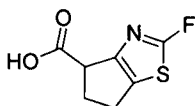


Paso A: 2-Fluoro-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-4-carboxilato de etilo



Se disolvió 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etilo [del Paso A, Intermedio 8] (2 g, 9,4 mmol) en ácido fluorbórico (5,17 g, 28,3 mmol) y la mezcla se enfrió hasta el punto justo por encima de su congelación (~5 °C). Se añadió en varias porciones tetrafluorborato de nitrosonio (1,1 g, 9,4 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió éter dietílico (60 ml) y la mezcla se agitó a -50 °C durante 30 minutos. Se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico y se secó al aire. El sólido se suspendió en tolueno (70 ml) y se calentó hasta 90°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se evaporó y el residuo bruto se purificó por MPLC (eluyente: gradiente ascendente desde 100% de Hexanos hasta 40% de EtOAc en Hexanos) dando el compuesto del epígrafe 390 mg (19%) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (500MHz CDCl₃) δ: 4,22 (c, J = 7,1, 2H), 3,93 (dd, J = 7,0 y 5,0, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).

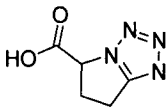
Paso B: Ácido 2-fluor-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]-tiazol-4-carboxílico



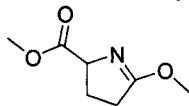
5 A una solución del producto del Paso A (100 mg, 0,456 mmol) en una mezcla de THF (1,5 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (0,558 ml de una solución 1 M, 0,588 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió HCl 1N (0,558 ml, 0,558 mmol) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto bruto resultante se usó inmediatamente sin purificación.

INTERMEDIO 27

Preparación de ácido 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-d]tetrazol-5-carboxílico(i-27)

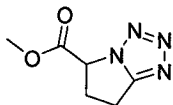


Paso A: 5-Metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo



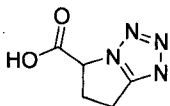
10 Se preparó 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo usando el procedimiento que se describe en la Referencia: Wick, A., Bartlett, P. and Dolphin, D; Helvetica Chimica Vol. 54 Fasc. 2 (1971).

15 Paso B: 6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-d]tetrazol-5-carboxilato de metilo



20 A una solución del 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo de partida (900 mg, 6,04 mmol) en 4 ml de acético ácido se añadió azida de sodio (975 mg, 12,08 mmol) y la suspensión resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó vigorosamente durante 48 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 35 ml de éter etílico. Se añadió carbonato potásico a la solución que se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Los sólidos se separaron por filtración a través de un embudo sinterizado, se lavaron con éter etílico frío y se concentraron a vacío. El sólido precipitó durante la concentración y se separó por filtración después de concentrar hasta una quinta parte de su volumen. Los sólidos se lavaron una vez con éter frío (3 ml) y se secaron a alto vacío durante la noche proporcionando el compuesto del epígrafe (308 mg, 31%). LC-MS: *m/z* (ES) = 169 (MH)⁺.

Paso C: Ácido 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-d]tetrazol-5-carboxílico

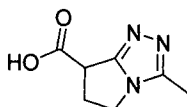


al

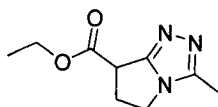
A una solución de 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*d*]triazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,78 mmol) en THF/agua/MeOH se añadió LiOH (214 mg, 8,92 mmol) y la solución resultante se calentó mediante un baño de aceite hasta 60 °C durante 16 horas. (El matraz de fondo redondo estaba equipado con un condensador). La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. La fase acuosa se acidificó seguidamente hasta pH ~5 usando HCl 2N. La mezcla se concentró hasta sequedad a vacío, destilando azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) para estar seguro de que todo el agua se había eliminado. El material se usó sin purificación posterior con cloruro de litio como subproducto. LC-MS: *m/z* (ES) = 155 (MH)⁺.

INTERMEDIO 28

Preparación de ácido 3-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,2,4]triazol-7-carboxílico (i-28)



Paso A: 3-Metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,2,4]triazol-7-carboxilato de etilo

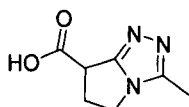


Ref: Lawson, Edward C, etc., Tet. Lett. 41 (2000) p. 4533-4536

Se disolvió 2-oxopirrolidin-3-carboxilato de etilo disponible comercialmente (2,50 g, 15,91 mmol) en 30 ml de diclorometano en un matraz de fondo redondo de 50 ml. A esta solución se añadió tetrafluorborato de trimetiloxonio (2,59 g, 17,5 mmol) como sólido y se aclaró con 20 ml de diclorometano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y la LC/MS indicó que se había formado el 5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrol-4-carboxilato intermedio. En este punto, se introdujo acetohidrazida (1,18 g, 15,91 mmol) como un sólido y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución se concentró entonces a vacío para eliminar todo el diclorometano y el residuo se suspendió en 100 ml de *n*-butanol que se calentó hasta reflujo en un baño de aceite ajustado a 120 °C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante dieciséis placas de gel de sílice preparativas de 1500 µm eluyendo con sistema disolvente 90:10 de diclorometano: metanol. El producto se extrajo en gel de sílice usando 85:15 de diclorometano: metanol que proporcionó el compuesto del epígrafe (454 mg, 11%). RMN de ¹H (500MHz DMSO-*d*₆) δ: 4,16-4,06 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,29 (s,

3H), 1,55 (dt, J = 6,7, 13,9 Hz, 2H), 1,32 (dt, J = 6,7, 14,0 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) = 196 (MH)⁺.

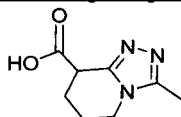
Paso B: Ácido 3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-carboxílico



A una solución de ácido etil 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]-triazol-7-carboxílico (400 mg, 2,05 mmol) en THF/agua/MeOH se añadió LiOH (250 mg, 10,25 mmol) y la solución resultante se calentó mediante un baño de aceite hasta 60 °C durante 16 horas. (El matraz de fondo redondo estaba equipado con un condensador.) La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. La fase acuosa se acidificó seguidamente hasta pH de ~5 usando HCl 2N. La mezcla se concentró hasta sequedad a vacío, destilando azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) estando seguro de que se había eliminado todo el agua. El material se usó sin purificación posterior con cloruro de litio como subproducto. LC-MS: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.

INTERMEDIO 29

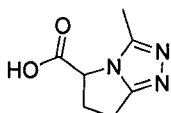
Preparación de ácido 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxílico. (i-29)



Se preparó usando procedimientos análogos a los encontrados en el intermedio 28 (i-28) reemplazando 2-oxopirrolidin-3-carboxilato de etilo por 2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo. LC-MS: m/z (ES) = 182 (MH)⁺.

INTERMEDIO 30

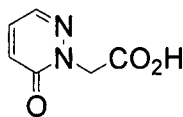
Preparación de ácido 3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxílico ácido (i-30)



Se preparó usando procedimientos análogos a los encontrados en el intermedio 28 (i-28) reemplazando 2-oxopirrolidin-3-carboxilato de etilo por 5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo. LC-MS: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.

INTERMEDIO 31

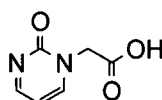
Preparación de ácido[6-oxopiridazin-1(6H)-il]acético (i-31)



Se añadieron a ácido [3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acético (1,00 g, 5,30 mmol) en metanol (40 ml) 100 mg de Pd al 10%/C. Después, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en un balón de H₂ durante 1 h, se separó el Pd por filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-40% de ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1% en agua) proporcionando el compuesto del epígrafe como cristales blancos. RMN de ¹H (D₂O): δ 8,06 (dd, J = 3,9, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,4, 1,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H). LC/MS 155,2 (M+1).

INTERMEDIO 32

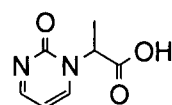
Preparación de ácido [2-oxopirimidin-1(2H)-il]acético (i-32)



A clorhidrato de 2-hidroxipirimidina (1,00 g, 7,54 mmol) y ácido cloroacético (0,713 g, 7,54 mmol) se añadió solución de hidróxido sódico 5 N (4,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y neutralizar con ácido clorhídrico 2 M (3,8 ml), se recogió el compuesto del epígrafe por cristalización y filtración como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 13,2 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 3,9, 3,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 6,4, 4,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H). LC/MS 155,2 (M+1).

INTERMEDIO 33

Preparación de ácido 2-[2-oxopirimidin-1(2H)-il]propanoico (i-33)

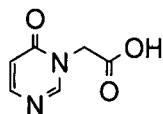


A clorhidrato de 2-hidroxipirimidina (1,27 g, 9,54 mmol) se añadió solución de hidróxido sódico 5 N (5,7 ml) seguido por ácido (2S)-2-bromopropanoico (0,95 ml, 11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2N (4,8 ml) y luego se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-50% de ácido trifluoroacético al 0,1%

en acetonitrilo/ ácido trifluoracético al 0,1% en agua). La eliminación de los volátiles a vacío proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. LC/MS 169,1 (M+1).

INTERMEDIO 34

5 Preparación de ácido [6-oxopirimidin-1(6*H*)-il]acético (i-34)

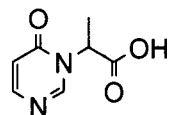


Se añadió a pirimidin-4(3*H*)-ona (0,608 g, 6,33 mmol) solución de hidróxido
sódico 5 N (2,5 ml) seguido por ácido cloroacético (0,598 g, 6,33 mmol). La mezcla de reacción
se calentó a 105 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se neutralizó con
10 ácido clorhídrico 2 N (3,2 ml) y luego se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC
Pro-Pac C18; gradiente de 0-40% ácido trifluoracético al 0,1% en acetonitrilo/ ácido
trifluoracético al 0,1% en agua). La eliminación de los volátiles a vacío proporcionó el
compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 13,2 (s, 1H), 8,43 (s,
1H), 7,94 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H). LC/MS 155,1 (M+1).

15

INTERMEDIO 35

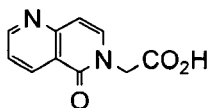
Preparación de ácido 2-[6-oxopirimidin-1(6*H*)-il]propanoico (i-35)



Se añadió a pirimidin-4(3*H*)-ona (0,908 g, 9,45 mmol) solución de hidróxido
20 sódico 5 N (3,8 ml) seguido por ácido (2*R*)-2-bromopropanoico (0,95 ml, 11 mmol). La mezcla
de reacción se calentó a 85 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se
neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (5,2 ml) y luego se purificó directamente por HPLC de fase
inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-40% de ácido trifluoracético al 0,1% en acetonitrilo /
ácido trifluoracético al 0,1% en agua). La eliminación de los volátiles a vacío proporcionó el
25 compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,48 (d, J = 2,7 Hz,
1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,04 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 1,64 (d, J =
7,5 Hz, 3H). LC/MS 169,1 (M+1).

INTERMEDIO 36

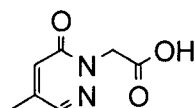
30 Preparación de ácido [5-oxo-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]acético (i-36)



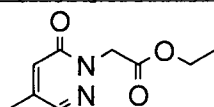
Se añadió a 1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (0,625 g, 4,28 mmol) solución de hidróxido
sódico 5 M (1,7 ml) seguido por ácido cloroacético (0,404 g, 4,28 mmol). La mezcla de reacción
se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y neutralizar con
ácido clorhídrico 2 N (2,1 ml), se recogió el compuesto del epígrafe por filtración como un
sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 13,1 (s, 1H), 8,94 (dd, *J* = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,51 (dd,
J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,6 Hz,
1H), 4,72 (s, 2H). LC/MS 205,2 (M+1).

INTERMEDIO 37

Preparación de ácido [4-Metil-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]acético (i-37)

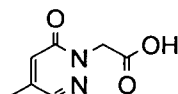


Paso A: [4-Metil-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]acetato de etilo



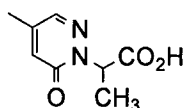
Se llevó a reflujo durante 2 horas 5-hidroxi-4-metilfuran-2(5*H*)-ona (1,19 g, 10,4
mmol) e hidrazinoacetato de etilo clorhidrato (1,61 g, 10,4 mmol) en etanol al 95% (20 ml). La
eliminación del disolvente a vacío seguido por purificación usando un sistema Biotage Horizon®
(mezcla de acetato de etilo al 0-50%/ hexanos) dio [4-metil-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]acetato de
etilo como cristales amarillos. LC/MS 219,2 (M+23).

Paso B: Ácido [4-metil-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]acético

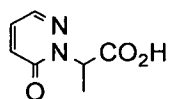


Se añadió a [4-metil-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]acetato de etilo (0,575 g, 2,93
mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) solución de hidróxido de litio 1
N (2,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de
neutralizar con ácido trifluoroacético, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de
fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-45% de ácido trifluoroacético al 0,1% en
acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,1% en agua). Las fracciones puras se liofilizaron durante
la noche proporcionando el compuesto del epígrafe. LC/MS 169,2 (M+1).

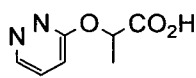
INTERMEDIO 38

Preparación de ácido 2-[4-metil-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]propanoico(i-38)

- Se añadió a [4-metil-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]acetato de etilo (0,132 g, 0,673 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a -78 °C solución de hexametildisilazano de litio 1M (0,74 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min y luego se añadió yoduro de metilo (0,046 ml, 0,74 mmol). Después de agitarse a -78 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 0,5 h. La eliminación de los volátiles a vacío seguido por purificación usando un sistema Biotage Horizon® (mezcla de acetato de etilo al 0-50% / hexanos) dio 2-[4-metil-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]propanoato de etilo como aceite. Se añadieron 88 mg (0,42 mmol) del aceite anterior en tetrahidrofurano (0,3 ml), agua (0,2 ml) y metanol (0,2 ml) a solución de hidróxido sódico 5 N (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-40% de ácido trifluoracético al 0,1% en acetonitrilo / ácido trifluoracético al 0,1% en agua). La eliminación de los volátiles a vacío proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. LC/MS 183,2 (M+1).

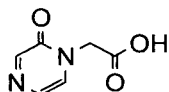
INTERMEDIOS 39 y 40Preparación de ácido 2-[6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]propanoico y ácido 2-(piridazin-3-iloxi)propanoico (i-39 y i-40)

i-39



i-40

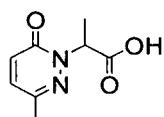
- Se añadió a 3(2*H*)-piridazinona (1,19 g, 12,3 mmol) solución de hidróxido sódico 5 N (4,9 ml) seguido por ácido (2*S*)-2-bromopropanoico (1,11 ml, 12,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 2 M (6,2 ml) y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-40% de ácido trifluoracético al 0,1% en acetonitrilo / ácido trifluoracético al 0,1% en agua). El producto de O-alkilación ácido 2-(piridazin-3-iloxi)propanoico se eluyó rápidamente. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando los dos compuestos del epígrafe ambos como sólido amarillo. Ácido 2-[6-oxopiridazin-1(6*H*)-il]propanoico (i-39): RMN de ¹H (D₂O): δ 8,07 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 9,3, 3,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9,4, 1,6 Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 1,64 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Ácido 2-(piridazin-3-iloxi)propanoico (i-40): RMN de ¹H (D₂O): δ 9,01 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,45 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 41Preparación de ácido [2-oxopirazin-1(2H)-il]acético (i-41)

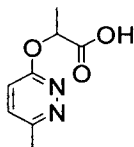
- 5 Se añadió a pirazin-2(1H)-ona (0,333 g, 3,47 mmol) solución de hidróxido sódico 5 N (2,1 ml) seguido por ácido cloroacético (0,524 g, 5,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 2 N (3,5 ml) y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-40% de ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo /
- 10 ácido trifluoroacético al 0,1% en agua). Las fracciones puras se liofilizaron durante la noche proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. LC/MS 155,2 (M+1).

INTERMEDIOS 42 y 43Preparación de ácido 2-[3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propanoico y ácido 2-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]propanoico (i-42 y i-43)

- 15



i-42

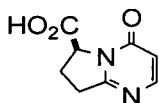


i-43

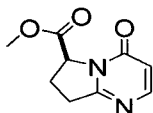
- 20 Se añadió a 6-metilpiridazin-3(2H)-ona (0,510 g, 4,63 mmol) solución de hidróxido sódico 5 N (1,85 ml) seguido por ácido 2-bromopropanoico (0,709 g, 4,63 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 2 M (5,0 ml) y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 8-20% de ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1% en agua). El producto de O-
- 25 alquilación eluyó rápidamente. Las fracciones puras se recogieron y se liofilizaron durante la noche proporcionando los dos compuestos del epígrafe. LC/MS 183,2 (M+1). Ácido 2-[3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propanoico (i-42): RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,30 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Ácido 2-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]propanoico (i-43): RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,00 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

30

INTERMEDIO 44Preparación de ácido [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirroló[1,2-]pirimidin-6-carboxílico (i-44)

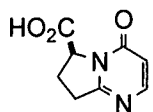


Paso A: [6(S)-4-Oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-]pirimidin-6-carboxilato de metilo



- 5 Se calentó a 110°C durante la noche (2S)-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (4,19 g, 26,6 mmol) y 3-azatriciclo[4,2,1,0^{2,5}]non-7-en-4-ona (2,4 g, 17,8 mmol). La purificación usando un sistema Biotage Horizon® (mezcla de 0-100% de acetato de etilo/ hexanos) dio el compuesto del epígrafe [6(S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-]pirimidin-6-carboxilato de metilo y el intermedio (7S)-9-oxo-3,8-diazatetraciclo[9,2,1,0^{2,10},0^{4,8}]tetradeca-3,12-dieno-7-carboxilato de metilo. El intermedio se
- 10 calentó a 150 °C durante 45 minutos proporcionando el compuesto del epígrafe sin purificación posterior. LC/MS 195,2 (M+1).

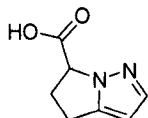
Paso B: Ácido [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-]pirimidin-6-carboxílico



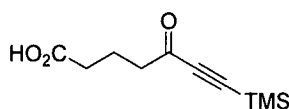
- 15 Se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora [6(S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-]pirimidin-6-carboxilato de metilo (9,95 g, 51,2 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), metanol (40 ml) y una solución de hidróxido de litio (3,32g, 77 mmol) en agua (40 ml). Se añadió ácido clorhídrico 2 N (38,5 ml) para neutralizar la mezcla de reacción que luego se
- 20 purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-40% de ácido trifluoracético al 0,1% en acetonitrilo / ácido trifluoracético al 0,1% en agua). El producto de O-alquilación eluyó rápidamente. Las fracciones puras se recogieron y liofilizaron durante la noche proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H),
- 25 3,12-2,99 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,11 (m, 1H). LC/MS 181,2 (M+1).

INTERMEDIO 45

Ácido 5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-6-carboxílico (i-45)

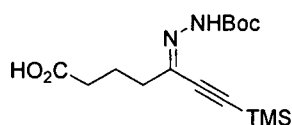


ab

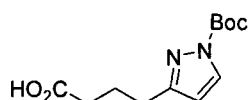
Paso A: Ácido 7-(trimetilsilil)-5-oxohept-6-inoico

Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento encontrado en:

- 5 Nayyar, N. K.; Hutchison, D. R.; Martinelli, M. J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 982.

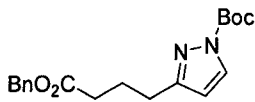
Paso B: Ácido (5Z)-5-[(*tert*-butoxicarbonil)hidrazono]-7-(trimetilsilil)hept-6-inoico

- 10 A una solución agitada de 54,0 g (254 mmol) de ácido 7-(trimetilsilil)-5-oxohept-6-inoico del Paso A anterior en 750 ml de IPA en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 33,6 g (254 mmol) de carbazato de *tert*-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se evaporó a vacío para eliminar todos los volátiles. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe como una goma amarilla que se usó sin purificación posterior (77 g, 93%). LC-MS: m/z (ES) 327 (MH)⁺.
- 15

Paso C: Ácido 4-[1-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il]butanoico

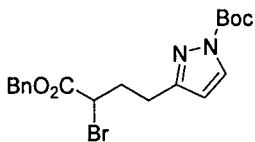
- 20 A una solución agitada de 77,0 g, (236 mmol) de ácido (5Z)-5-[(*tert*-butoxicarbonil)hidrazono]-7-(trimetilsilil)hept-6-inoico del Paso B anterior en 500 ml de THF se añadieron 350 ml (350 mmol) de una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se evaporó hasta sequedad a vacío. El residuo se diluyó con 1 litro de una solución acuosa al 5% de ácido acético y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 350 ml). Las fases orgánicas
- 25 reunidas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezcla de ácido acético al 3% y acetato de etilo al 35% en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como aceite amarillo (60 g, rendimiento cuantitativo). LC-MS: m/z (ES) 255 (MH)⁺.
- 30

Paso D: 3-[4-(Benciloxi)-4-oxobutil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



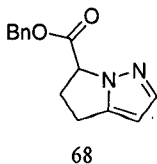
A una solución agitada de 60,0 g (236 mmol) de ácido 4-[1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-pirazol-3-il]butanoico del Paso C anterior en 400 ml de DMF se añadieron 48,9 g (354 mmol) de carbonato potásico seguido por la adición gota a gota de 40,0 ml (300 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla resultante se agitó durante 24 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (55,6 g, 68,4%). LC-MS: m/z (ES) 345 (MH)⁺.

Paso E: 3-[4-(Benciloxi)-3-bromo-4-oxobutil]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



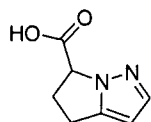
A una solución agitada de 27,5 g (80,0 mmol) de 3-[4-(benciloxi)-4-oxobutil]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo del Paso D anterior en 250 ml de THF anhidro a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 88 ml (88 mmol) de una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF anhidro. La solución amarillo oscuro resultante se agitó durante 1 h a -78 °C y luego se añadieron 12 ml (96 mmol) de clorotrimetilsilano gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 25 min tiempo durante el cual la reacción viró a un color amarillo claro. A continuación, se añadieron 16 g (88 mmol) de *N*-bromosuccinimida sólida en una porción y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a -78°C seguido por calentamiento gradual hasta 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma amarilla. El producto bruto parecía ser una mezcla 1:1 de material de partida y producto deseado por RMN y se usó sin purificación posterior en el siguiente Paso. LC-MS: m/z (ES) 424 (MH)⁺.

Paso F: 5,6-Dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-6-carboxilato de bencilo



A una solución agitada de 16,9 g (40,0 mmol) de 3-[4-(benciloxi)-3-bromo-4-oxobutil]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo del Paso E anterior en 50 ml de diclorometano se añadieron 50 ml de TFA. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego todos los volátiles se evaporaron a vacío. El residuo se diluyó entonces con 50 ml de tolueno y se evaporó de nuevo a vacío para eliminar el TFA residual. El material bruto se disolvió entonces en 125 ml de acetona anhidra y se añadieron 14,0 g (100 mmol) de carbonato potásico sólido lentamente durante 15 minutos seguido por 1,2 g (8,0 mmol) de yoduro sódico. La mezcla resultante se calentó entonces a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad a vacío. El residuo se diluyó con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y luego se extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-80% de acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma transparente 6,2 g (64 % de rendimiento). LC-MS: m/z (ES) 243 (MH)⁺.

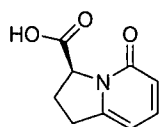
Paso G: Ácido 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-6-carboxílico



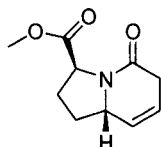
Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de nitrógeno con 0,600 mg (0,560 mmol) de paladio al 10% en peso sobre carbón activado y se humedeció con 10 ml de etanol. A continuación se añadió una solución de 6,0 g (0,025 mol) de 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-6-carboxilato de bencilo del Paso F anterior en 40 ml de etanol y se colocó la mezcla en atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se lavó la almohadilla con 20 ml de etanol y se evaporó el filtrado a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (3,7 g, rendimiento cuantitativo). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,90 (s ancho 1H), 7,44 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,87 (dd, *J* = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 2,94-2,82 (m, 3H), 2,58-2,52 (m, 1H). LC-MS: m/z (ES) 153 (MH)⁺.

INTERMEDIO 46

Ácido (3*S*)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico (i-46)



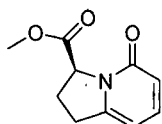
Paso A: Éster metílico del ácido (3*S*,9*S*)-5-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizin-3-carboxílico



Este intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos encontrados en:

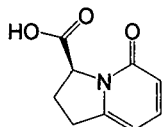
- 5 Hanessian, S.; Sailes, H.; Munro, A.; Therrien, E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7219 y Vaswani, R. G.; Chamberlin, R. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1661.

Paso B: (3*S*)-5-Oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxilato de metilo



- 10 A una solución agitada de 0,850 g (4,06 mmol) de éster metílico del ácido (3*S*,9*S*)-5-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizin-3-carboxílico del Paso A anterior en 50 ml de diclorometano se añadieron 6,30 g (72,5 mmol) de óxido de manganeso(IV) y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a reflujo. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el sólido se lavó entonces con 100 ml de
- 15 diclorometano. El filtrado se evaporó hasta sequedad a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de 10-50% de acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma transparente (0,47 g, 55 % de rendimiento). LC-MS: *m/z* (ES) 194 (MH)⁺.

20 Paso C: Ácido (3*S*)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxílico



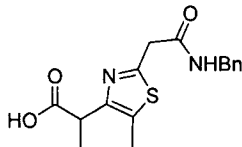
- A una solución agitada de 0,200 mg (1,00 mmol) de (3*S*)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxilato de metilo del Paso B anterior en 3 ml de THF se añadieron 1,5 ml (1,5 mmol) de una solución acuosa 1,0 M de LiOH. La mezcla resultante se agitó durante 2 h
- 25 a temperatura ambiente y luego se inactivó con 2,0 ml (2,0 mmol) de una solución acuosa 1,0 M de cloruro de hidrógeno. Se evaporaron todos los volátiles a vacío y la fase acuosa se extrajo con una mezcla de IPA al 30% en cloroformo (3 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,17 g, 92%). RMN de ¹H

(500 MHz, CD₃OD): δ 7,53 (dd, J = 8,9, 7,1 Hz, 1H), 6,38-6,35 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 3,23-3,12 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H). LC-MS: m/z (ES) 180 (MH)⁺.

96

5 INTERMEDIO 47

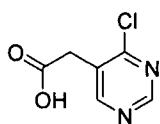
Ácido 2-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-4-carboxílico (i-47)



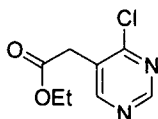
El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para i-7 salvo porque se usó 3-amino-N-bencil-3-tioxopanamida en lugar de tioacetamida. LC-MS: m/z (E/S) 317 (MH)⁺.

INTERMEDIO 48

Ácido 4-cloro-5-pirimidinil acético (i-48)



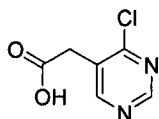
15 Paso A: (4-Cloro-5-pirimidinil) acetato de etilo



Este material se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de Zymalkowski and Reimann et al. *Archiv. Der. Pharmazie* 1966, 299, 362.

20

Paso B: Ácido 4-cloro-5-pirimidinilo acético



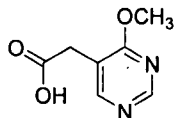
A una solución de 0,6 g (3 mmol) de (4-cloro-5-pirimidinil) acetato de etilo del Paso A anterior en 0,5 ml de agua y 1,5 ml de etanol se añadieron 215 mg (5,11 mmol) de hidróxido de litio hidratado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a vacío para eliminar todos los volátiles. El residuo se diluyó con 7 ml de cloruro de hidrógeno acuoso 2,0 M y luego se concentró a vacío para eliminar todos los volátiles

25

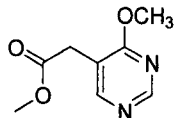
proporcionando el compuesto del epígrafe (0,43 g, 83%). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,88 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 3,96 (s, 2H). LC-MS: m/z (E/S) 173 (MH) $^+$.

INTERMEDIO 49

5 Ácido 4-metoxi-5-pirimidinil acético (i-49)

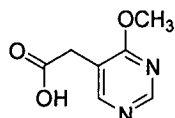


Paso A: (4-Metoxi-5-pirimidinil) acetato de metilo



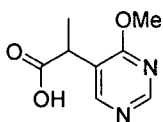
- 10 A una solución de 0,250 g (1,25 mmol) de (4-cloro-5-pirimidinil) acetato de etilo (véase i-48, Paso A) en 10 ml de metanol absoluto se disolvieron 0,060 g (2,50 mmol) de sodio metálico. La solución resultante se calentó en condiciones de microondas a 120 °C durante 10 minutos. Todos los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se diluyó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a
- 15 vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma transparente (0,21 g, 93%). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (s, 2H). LC-MS: m/z (E/S) 183 (MH) $^+$.

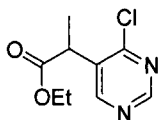
20 Paso B: Ácido 4-metoxi-5-pirimidinil acético



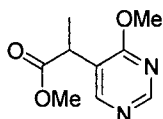
- A una solución agitada de 0,21 g (1,14 mmol) de (4-metoxi-5-pirimidinil) acetato de metilo del Paso A anterior en 0,5 ml de agua y 1,5 ml de etanol se añadieron 81 mg (1,9 mmol) de hidróxido de litio hidratado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
- 25 durante 2 h luego se concentró a vacío para eliminar todos los volátiles. El residuo se diluyó con 3 ml de cloruro de hidrógeno acuoso 2,0 M y luego se concentró a vacío para eliminar todos los volátiles proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (191 mg, 90%). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,57 (s, 2H). LC-MS: m/z (E/S) 169 (MH) $^+$.

30

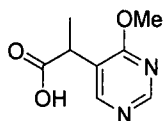
INTERMEDIO 50Ácido 2-(4-metoxipirimidin-5-il)propanoico (i-50)

5 Paso A: 2-(4-Cloropirimidin-5-il)propanoato de etilo

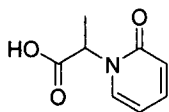
- A una solución agitada, enfriada (-78 °C) de 5,8 g (29 mmol) de (4-cloro-5-pirimidinil) acetato de etilo (véase i-48, Paso A) en 75 ml de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno se añadió 15,2 ml (30,4 mmol) de una solución 2,0 M de diisopropilamida de litio en THF anhidro. La mezcla resultante se agitó durante 15 min luego se añadieron 2,26 ml (36,1 mmol) de yodometano durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se dejó calentar hasta -20 °C durante 45 min, luego se calentó hasta 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó entonces con una solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de 20% de acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe (1,9 g, 31%).
- RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,88 (s 1H), 8,74 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 1,58 (d, J=7 Hz, 3H), 1,29 (t, J=7 Hz, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 215 (MH) $^+$.

20 Paso B: 2-(4-Metoxipirimidin-5-il)propanoato de metilo

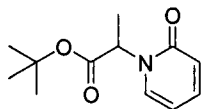
- A una solución de 0,250 g (1,17 mmol) de 2-(4-cloropirimidin-5-il)propanoato de etilo del Paso A anterior en 5 ml de metanol absoluto se disolvieron 0,054 g (2,34 mmol) de sodio metálico. La solución resultante se calentó en condiciones de microondas a 120 °C durante 10 min. Todos los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se diluyó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma transparente (0,21 g, 93%).
- RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,65 (s 1H), 8,36 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,9 (c, J=7 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,58 (d, J=7 Hz, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 197 (MH) $^+$.

Paso C: Ácido 2-(4-metoxipirimidin-5-il)propanoico

5 A una solución agitada de 0,21 g (1,06 mmol) de 2-(4-metoxipirimidin-5-il)propanoato de metilo del Paso B anterior en 0,5 ml de agua y 1,5 ml de etanol se añadieron 81 mg (1,9 mmol) de hidróxido de litio hidratado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h luego se concentró a vacío para eliminar todos los volátiles. El residuo se diluyó con 3 ml de cloruro de hidrógeno acuoso 2,0 N y luego se concentró a vacío para eliminar todos los volátiles proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (70
10 mg, 36%). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,67 (s 1H), 8,4 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,9 (c, J=7 Hz, 2H), 1,58 (d, J=7 Hz, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 183 (MH) $^+$.

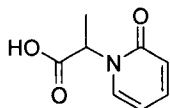
INTERMEDIO 51Ácido 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico (i-51)

15

Paso A: 2-(2-Oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de *terc*-butilo

20 A una solución agitada de 9,5 g (0,10 mol) de 2-hidroxipiridina en 250 ml de DMF se añadieron 16,6 g (0,120 mol) de carbonato potásico seguido por 25,0 g (0,120 mol) de éster *terc*-butilico del ácido 2-bromopropionico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y luego se diluyó con 1 litro de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo
25 bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 25% de acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma transparente 16 g (72%). LC-MS: m/z (ES) 224 (MH) $^+$

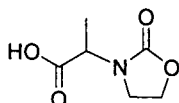
Paso B: Ácido 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico



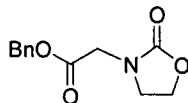
A una suspensión agitada de 16,6 g (74,4 mmol) de 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de *tert*-butilo del Paso A anterior en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 150 ml de una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se evaporó hasta sequedad a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (12,4 g, rendimiento cuantitativo). LC-MS: m/z (ES) 168 (MH)⁺

INTERMEDIO 52

10 Ácido 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propanoico (i-52)

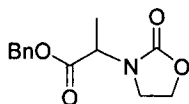


Paso A: (2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acetato de bencilo



A una solución agitada de 1,0 g (6,9 mmol) de ácido (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acético en 10 ml de DMF anhidro se añadió 1,0 g (7,6 mmol) de carbonato potásico seguido por 1,0 ml (8,3 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y luego se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco 0,50 g (31%). LC-MS: m/z (ES) 236 (MH)⁺.

Paso B: 2-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propanoato de bencilo



A una solución agitada de 0,50 g (2,1 mmol) de (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acetato de bencilo del Paso A anterior en 15 ml de THF anhidro a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 1,2 ml (2,4 mmol) de una solución 2,0 M de diisopropilamida de litio en THF anhidro. La solución amarilla resultante se agitó durante 15 min a -78 °C y luego se añadieron 0,0360 g (2,55 mmol) de yodometano. La mezcla resultante se agitó durante 2 h con

calentamiento gradual hasta temperatura ambiente y luego se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma transparente 0,37 g (70%). LC-MS: m/z (ES) 250 (MH)⁺.

Paso C: Ácido 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propanoico



Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno con 0,030 g (0,028 mmol) de paladio al 10% en peso sobre carbón activado y se humedeció con 2 ml de etanol. A continuación, se añadió una solución de 0,37 g (1,5 mmol) de 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propanoato de bencilo del Paso B anterior en 10 ml de etanol y la mezcla se colocó en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla se lavó con 20 ml de etanol y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (0,24 g, rendimiento cuantitativo). RMN de ¹H (500MHz, CD₃OD) δ: 4,60-4,30 (m, 3H), 3,80-3,60 (m, 2H), 1,45 (d, J = 3,5, 3H). LC-MS: m/z (ES) 160 (MH)⁺.

20

INTERMEDIO 53

Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propanoico (i-53)



El Intermedio 53 se preparó a partir de ácido 2H-1,2,3-triazol-2-ilacético usando un procedimiento análogo al usado para preparar i-51. LC-MS: m/z (ES) 142,2 (MH)⁺. 142,2

INTERMEDIO 54

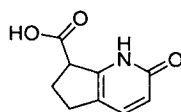
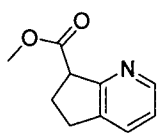
Sal trifluoracetato del ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-carboxílico (i-54)



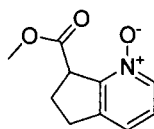
A una solución enfriada (0 °C) de 16 ml (25 mmol) de una solución 1,6 M de *n*-butil litio en hexanos se añadieron 3,9 ml (25 mmol) de *N, N, N', N'*-tetrametiletilendiamina



seguido por una solución de 3,0 ml (25 mmol) de 2,3-ciclopentenopiridina en 5 ml de tetrahydrofurano anhidro. Se dejó calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente durante 15 min y luego se burbujeó dióxido de carbono anhidro a través de la mezcla durante 1 hora. A continuación se filtró el precipitado sólido y el sólido bruto se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-40% de ácido trifluoracético al 0,01% en acetonitrilo/ácido trifluoracético al 0,01% en agua gradiente) dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (2,0 g, 50%). LC-MS: m/z (ES) 164,1 (MH)⁺.

INTERMEDIO 5510 Ácido 2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-carboxílico (i-55)Paso A: 6,7-Dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-carboxilato de metilo

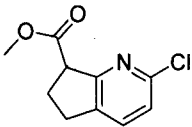
15 A una solución de 1,0 g (6,1 mmol) de Intermedio 54 en una mezcla de 10 ml de metanol y 10 ml de éter dietílico a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 9,0 ml (18 mmol) de una solución 2,0 M de (trimetilsilil)diazometano en éter dietílico. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se inactivó con 2 ml de glacial acético ácido. Se eliminaron a vacío todos los volátiles y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma amarilla (1,0 g, 92%). LC-MS: m/z (ES) 177,1 (MH)⁺.

Paso B: 6,7-Dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-carboxilato de metilo 1-óxido

25 A una solución enfriada (0 °C) de 1,53 g (8,47 mmol) de 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-carboxilato de metilo del Paso A anterior en 30 ml de diclorometano se añadieron 1,61 g (9,31 mmol) de *m*-CPBA. Se dejó agitar la solución durante 1 hora y luego se inactivó con 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados
30 se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a

vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido marrón claro que se usó sin purificación. LC-MS: m/z (E/S) 194,2 (MH)⁺.

Paso C: 2-Cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-carboxilato de metilo



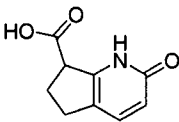
5

A una solución enfriada (0 °C) de 0,21 ml (2,28 mmol) de oxicloruro de fósforo en 0,2 ml de DMF anhidro se añadió una solución de 1,1 g (5,69 mmol) de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-carboxilato de metilo 1-óxido del Paso B anterior en 15 ml de cloroformo gota a gota durante 10 min. Se dejó calentar la solución resultante hasta temperatura ambiente y luego se llevó a reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla y se vertió en 30 ml de agua fría. La solución acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml) seguido por una única extracción con 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo marrón resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido marrón claro (0,30 g, 25%). LC-MS: m/z (E/S) 212,0 (MH)⁺.

10

15

Paso D: Ácido 2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-7-carboxílico



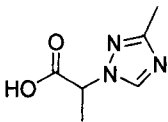
20

A una mezcla de 15 ml de tetrahidrofurano, metanol y una solución acuosa 1,0 N de LiOH en una relación 3:1:1 se añadieron 0,242 g (1,14 mmol) de 2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-carboxilato de metilo del Paso C anterior. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se evaporó a vacío y el residuo marrón resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna YMC Pack Pro C18, 100 x 20 mm de DI , gradiente de 0 – 60% de ácido trifluoroacético al 0,01% en acetonitrilo/0,01% trifluoroacético ácido en agua) dando el compuesto del epígrafe como un aceite marrón (184 mg, 90%). LC-MS: m/z (E/S) 180,0 (MH)⁺.

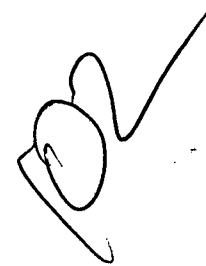
25

INTERMEDIO 56

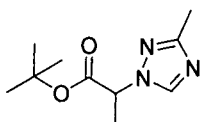
Ácido 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoico (i-56)



30

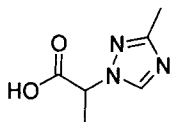


Paso A: 2-(3-Metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de *tert*-butilo



- A una solución de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (7,3 g, 88 mmol) en DMF (75 ml) se
 5 añadió K₂CO₃ (60,7 g, 439 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 2-bromopropiónico (14,6 ml, 88
 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con
 EtOAc (500 ml), se lavó con agua (x 3) y luego salmuera. Se secó sobre MgSO₄ y se concentró.
 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice gel, eluyendo con
 EtOAc/isohexano (20 hasta 100%) dando 13 g de producto bruto como una mezcla 3:1 de
 10 regioisómeros. La mezcla se purificó por Chiralcel OD con un gradiente desde 4% hasta 30% de
 IPA/Heptano. Seguidamente, se separaron los dos primeros picos con una columna Chiralcel OD
 de forma isocrática eluyendo con 4% de IPA/Heptano. El segundo pico se recogió como el
 regioisómero aislado deseado (R ó S) (éster *tert*-butilico del ácido 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-
 il)propanoico) (3,5 g, 19%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1 H), 4,90 (c, J = 7 Hz, 1
 15 H), 2,35 (s, 3 H), 1,72 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,40 (s, 9 H). ESI-MS calculado para C₁₀H₁₇N₃O₂:
 Masa exacta: 211,13; Encontrado 156,05 (-tBu).

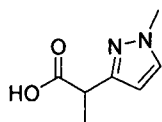
Paso B: Ácido 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoico



- 20 Se disolvió 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,7
 mmol) en HCl 4 M en dioxano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El
 producto se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío dando (R o S) 2-(3-metil-1H-
 1,2,4-triazol-1-il)propanoato de *tert*-butilo como la sal HCl (850 mg). ESI-MS calculado para
 C₆H₉N₃O₂: Masa exacta: 155,07; Encontrado 156,05.

25 INTERMEDIO 57

Ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoico (i-57)



Paso A: Propiolato de bencilo

A una solución de 17,0 g (233 mmol) de ácido propiónico en 600 ml de DMF anhidro se añadieron 39,9 g (233 mmol) de bromuro de bencilo seguido por la adición en varias porciones de 76,0 g (233 mmol) de Cs_2CO_3 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y luego salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró entonces a través de una almohadilla de gel de sílice lavando con hexanos y el filtrado se evaporó a presión reducida proporcionando un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-20% de acetato de etilo en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (13,8 g, 35%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,41 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 2,92 (s, 1H).

Paso B: 2-(Tributilestannil)acrilato de bencilo

A una solución de 6,42 g (40,1 mmol) de propiolato de bencilo del Paso A anterior en 25 ml de THF anhidro se añadieron 0,93 g (0,80 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) seguido por una solución de 12,6 g (42,1 mmol) de hidruro de tributil estaño en 25 ml de THF anhidro durante 15 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se filtró a través de una almohadilla Celite® que se lavó seguidamente con hexanos. El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-15% de acetato de etilo en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (13 g, 73%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,39 (m, 5H), 6,99 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 1,47 (m, 6H), 1,30 (m, 6H), 0,96 (m, 6H), 0,89 (t, $J=7,4$ Hz, 9H).

Paso C: 2-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)acrilato de bencilo

A una solución de 0,30 g (1,4 mmol) de 3-yodo-1-metil-1H-pirazol en 3 ml de THF anhidro se añadió una solución de 0,82 g (1,8 mmol) de 2-(tributilestannil)acrilato de bencilo del Paso B anterior en 1 ml de THF anhidro, 0,18 g (0,15 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 0,14 g (1,4 mmol) de cloruro de cobre (I). La mezcla de reacción se calentó hasta 55°C durante 12 h, se enfrió y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de una mezcla 1:1 de hexano y EtOAc y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla se lavó con 15 ml de una mezcla 1:1 de hexano y EtOAc y los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-80% de EtOAc en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (0,23 g, 66%). LC-MS: m/z (ES) 265 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

103

Paso D: Ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoico

A 0,10 mg (0,093 mmol) de paladio al 10% sobre carbón se añadió una solución de (0,23 g, 0,93 mmol) de 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilato de bencilo preparado en el Paso C anterior en 6 ml de metanol. La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante la noche. El residuo se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con metanol frío. Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma blanquecina (0,11 g, 76%). LC-MS: m/z (ES) 155 (MH)⁺.

10 INTERMEDIO 58

Ácido 2-(1,3-tiazol-2-il)propanoico (i-58)

Paso A: 2-(1,3-Tiazol-2-il)propanoato de etilo

Se preparó 2-(1,3-tiazol-2-il)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en: Dondoni, A.; Dall'Occo, T.; Giancarlo, F.; Fogagnolo, M.; Medici, A. *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 3633-3636.

Paso B: Ácido 2-(1,3-tiazol-2-il)propanoico

A una solución de 0,26 g (1,5 mmol) de 2-(1,3-tiazol-2-il)propanoato de etilo del Paso A anterior en 15 ml de metanol se añadieron 3,0 ml (15 mmol) de una solución acuosa 5,0 M de hidróxido sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío para eliminar el metanol y la fase acuosa se acidificó con una solución 2 N de ácido clorhídrico hasta que se consiguió un pH de 4. La solución acuosa se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-25% de ácido trifluoracético al 0,1% en acetonitrilo/ ácido trifluoracético al 0,1% en agua). Las fracciones puras se liofilizaron durante la noche proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,17 g, 71%). LC-MS: m/z (ES) 158 (MH)⁺.

INTERMEDIO 59

Ácido 2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)propanoico (i-59)

Paso A: 2-Metil-3,5-dioxohexanoato de etilo

Se preparó 2-metil-3,5-dioxohexanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en: Solladie, G.; Gehrold, N.; Maignan, J. *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 2309-2314.

Paso B: 2-(3-Metil-1H-pirazol-5-il)propanoato de etilo

A una solución de 18,6 g (100 mmol) de 2-metil-3,5-dioxohexanoato de etilo del Paso A anterior en 200 ml de THF y 50 ml de agua se añadieron 3,45 ml (110 mmol) de hidrazina anhidra. La mezcla de reacción bifásica se agitó a temperatura ambiente durante la

noche y luego se evaporó hasta sequedad a vacío. El residuo amarillo bruto se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y agua y se inyectó a través de un lecho corto de gel de sílice de 50 g. El filtrado se evaporó entonces hasta sequedad a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexanos

- 5 proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (1,89 g, 10%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,26 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,81 (c, $J=7,3$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (d, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 183 (MH) $^+$.

Paso C: Ácido 2-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)propanoico

- 10 A una solución de 1,24 g (6,8 mmol) de 2-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)propanoato de etilo del Paso B anterior en 20 ml de metanol y 5 ml de agua se añadieron 1,5 ml (7,5 mmol) de una solución acuosa 5,0 M de hidróxido sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y luego se evaporó a vacío para eliminar el metanol. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml) luego se acidificó con una solución 2 N de ácido
- 15 clorhídrico hasta conseguir un pH de 4. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml) y la fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma amarilla (0,80 g, 76%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 10,23 (s ancho 1H), 7,26 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,87 (c, $J=7,3$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,59 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 155 (MH) $^+$.

20

INTERMEDIO 60

Ácido 2-(1*H*-pirazol-5-il)propanoico (i-60)

- 25 El Intermedio 60 se preparó a partir de formiato de etilo disponible de forma comercial y 2-metil-3-oxobutanoato de etilo usando un procedimiento análogo al usado para preparar Intermedio 59. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,50 (s, 1H), 7,13 (s ancho 1H), 6,22 (s, 1H), 3,95 (c, $J=7,3$ Hz, 1H), 1,63 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 141 (MH) $^+$.

INTERMEDIO 61

- 30 Ácido (2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)acético (i-61)

Paso A: 1,3-Oxazinan-2-ona

- 35 A una solución de 4,75 g (29,3 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 260 ml de diclorometano anhidro se añadieron 4,6 ml (27 mmol) de DIEA seguido por 2,00 g (27 mmol) de 3-aminopropan-1-ol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a vacío. El

residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-15% de metanol en acetato de etilo proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma transparente (0,20 g, 7,6%). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 6,12 (s ancho 1H), 4,29 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,36 (td, $J = 6,2, 2,3$ Hz, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H).

104

Paso B: (2-Oxo-1,3-oxazinan-3-il)acetato de metilo

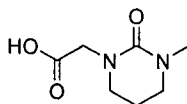
Se añadió una solución de 0,20 g (2,0 mmol) de 1,3-oxazinan-2-ona del Paso A anterior en 2 ml de DMF anhidro a un matraz de fondo redondo de 10 ml que contenía 0,13 g (3,2 mmol) de una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min se añadieron 0,37 g (2,4 mmol) de bromoacetato de metilo en una porción y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó entonces con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se diluyó después con 20 ml de agua. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 3 ml), salmuera (1 x 3 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de 5% de metanol en acetato de etilo proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite transparente (0,068 g, 20%). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 4,28 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H). LC-MS: m/z (ES) 174 (MH) $^+$.

Paso C: Ácido 2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)acético

A una solución de 0,068 g (0,39 mmol) de (2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)acetato de metilo del Paso B anterior en 6 ml de THF, 2 ml de agua y 2 ml de metanol se añadieron 0,60 ml (1,2 mmol) de una solución acuosa 2,0 M de hidróxido sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se evaporó a vacío para eliminar el metanol y THF. La fase acuosa se acidificó con una solución 2 N de ácido clorhídrico hasta que se consiguió un pH de 2 y luego se extrajo con una mezcla de alcohol isopropílico al 30% en cloroformo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (0,06 g, 99%). RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ : 4,32 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H). LC-MS: m/z (ES) 160 (MH) $^+$.

INTERMEDIO 62

Ácido (3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)acético (i-62)



Paso A: 1-Metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona

A una solución de 10,1 g (62,4 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 113 ml de diclorometano anhidro se añadieron 10,0 ml (56,7 mmol) de DIEA seguido por 5,00 g (56,7 mmol) de *N*-metilpropano-1,3-diamina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-15% de metanol en acetato de etilo proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma transparente (0,700 g, 10,0%). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 4,69 (s ancho 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 3,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H).

Paso B: (3-Metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)acetato de *terc*-butilo

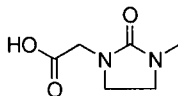
Se añadió una solución de 0,30 g (2,6 mmol) de 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona del Paso A anterior en 5 ml de DMF anhidro a un matraz de fondo redondo de 10 ml que contenía 0,16 g (4,2 mmol) de una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min 0,62 g (3,2 mmol) se añadió bromoacetato de *terc*-butilo en una porción y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó entonces con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y luego se diluyó con 20 ml de agua. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 3 ml), salmuera (1 x 3 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de metanol en acetato de etilo proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite transparente (0,090 g, 15%). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 3,88 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,20 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). LC-MS: m/z (ES) 229 (MH) $^+$.

Paso C: Ácido (3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)acético

A una solución de 0,090 g (0,39 mmol) de (3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)acetato de *terc*-butilo del Paso B anterior en 4 ml de diclorometano anhidro se añadió 1 ml de TFA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y luego se evaporó hasta sequedad a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma blanquecina (0,68 g, 99%). LC-MS: m/z (ES) 173 (MH) $^+$.

INTERMEDIO 63

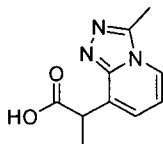
Ácido (3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)acético (i-63)



Se preparó ácido (3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)acético a partir de *N*-metiletano-1,2-diamina disponible de forma comercial usando un procedimiento análogo al usado para preparar el Intermedio 62. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s ancho 1H), 3,96 (s, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,39-3,59 (m, 2H), 2,80 (s, 3H). LC-MS: m/z (ES) 159 (MH) $^+$.

INTERMEDIO 64

Ácido 2-(3-metil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-8-il)propanoico (i-64)



10 Paso A: *N*-(3-bromopiridin-2-il)acetohidrazida

A una solución de 0,800 g (3,38 mmol) de 2,3-dibromopiridina en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro se añadieron 0,325 g (10,1 mmol) de hidrazina anhidra y la mezcla resultante se calentó hasta 85°C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se evaporó hasta sequedad a vacío. El residuo bruto se disolvió en diclorometano anhidro y se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo seco y acetona en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió 1,0 ml (6,8 mmol) de trietilamina seguido por 0,210 g (2,72 mmol) de cloruro de acetilo. Se dejó calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente durante 20 min y luego se eliminaron todos los volátiles a vacío. El residuo se suspendió en 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron proporcionando el compuesto del epígrafe (0,18 g, 23%). LC-MS: m/z (ES) 230, 232 (MH) $^+$ y 188, 190 (MH-COCH_3) $^+$.

Paso B: 8-Bromo-3-metil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina

A una solución de 0,17 g (0,74 mmol) de *N*-(3-bromopiridin-2-il)acetohidrazida del Paso A anterior en 40 ml de tolueno anhidro se añadieron 3 ml de glacial acético ácido y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 20 h empleando una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se evaporó hasta sequedad a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,13 g, 84%) LC-MS: m/z (ES) 212, 214 (MH) $^+$.

30 Paso C: 2-(3-Metil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-8-il)acrilato de bencilo

A una solución de 0,13 g (0,61 mmol) de 8-bromo-3-metil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina del Paso B anterior en 4 ml de THF anhidro se añadió una solución de 0,36 g (0,80

mmol) de 2-(tributylestannil)acrilato de bencilo (véase el Intermedio 62, Paso B) en 1 ml de THF anhidro, 0,11 g (0,09 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 0,067 g (0,67 mmol) de cloruro de cobre (I). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 6 h, se enfrió y se filtró a través de una almohadilla Celite®. Se lavó la almohadilla con 15 ml de diclorometano y los

5 filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-6% de metanol en acetato de etilo proporcionando el compuesto del epígrafe (0,13 g, 73%). LC-MS: m/z (ES) 294 (MH)⁺.

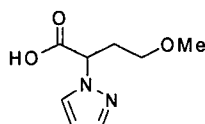
Paso D: Ácido 2-(3-metil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-8-il)propanoico

10 A 0,040 g (0,038 mmol) de paladio al 10% sobre carbón se añadió una solución de (0,080 g, 0,27 mmol) de 2-(3-metil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-8-il)acrilato de bencilo preparado en el Paso C anterior en 4 ml de metanol. La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante 6 h. El residuo se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con metanol frío. Los filtrados combinados se evaporaron a

15 presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (0,043 g, 77%). LC-MS: m/z (ES) 206 (MH)⁺.

INTERMEDIO 65

Ácido 4-metoxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)butanoico (i-65)



Paso A: 4-Metoxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)butanoato de metilo

20 A una solución agitada y fría (-78 °C) de 1,32 g (10,0 mmol) de 4-metoxibutanoato de metilo en 15 ml de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 10,5 ml (10,5 mmol) de una solución 1,0 M de LiHMDS en tetrahidrofurano. La mezcla

25 resultante se agitó durante 1 h, luego se añadieron 1,09 g (10 mmol) de clorotrimetilsilano. Después de agitar durante 20 min, se añadieron 1,78 g (10,0 mmol) de *N*-bromosuccinimida sólida y la mezcla se agitó durante 2 h a -78 °C, luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 40 min. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y luego se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas

30 reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a vacío. El residuo bruto se disolvió en 15 ml de DMF y se añadieron 5,5 g (40 mmol) de carbonato potásico seguido por 3,4 g (50 mmol) de 1*H*-pirazol. La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 40 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 75 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados

35 se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta

sequedad a vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-75% de ácido trifluoracético al 0,1% en acetonitrilo/ ácido trifluoracético al 0,1% en agua gradiente) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,26 g, 13%). LC-MS: m/z (ES) 199 (MH)⁺.

5

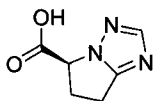
Paso B: Ácido 4-metoxi-2-(1H-pirazol-1-il)butanoico

A una solución agitada de 0,045 g (0,23 mmol) de 4-metoxi-2-(1H-pirazol-1-il)butanoato de metilo del Paso A anterior en 2 ml de metanol se añadió una solución de 0,032 g (0,57 mmol) de hidróxido potásico en 0,5 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se acidificó con una solución 2 N de ácido clorhídrico hasta que se consiguió un pH de 4. La mezcla se evaporó para eliminar todos los volátiles y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad proporcionando el compuesto del epígrafe (0,040 g, 95%). LC-MS: m/z (ES) 185 (MH)⁺.

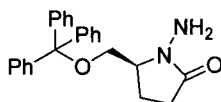
15

INTERMEDIO 66

Ácido (5S)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-carboxílico (i-66)



Paso A: (5S)-1-Amino-5-[(tritoloxi)metil]pirrolidin-2-ona

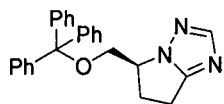


20

A una solución enfriada (0 °C) de 0,550 g (1,54 mmol) de (S)-tritolhidroximetilpirrolidinona en 10 ml de 1,2-dimetoxietano en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 0,123 g (3,08 mmol) de una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral. Después de agitar durante 30 min, se añadió en pequeñas porciones durante 30 minutos una solución de 0,828 g (3,85 mmol) de 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno en 5 ml de éter dietílico. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró. El filtro se lavó con éter dietílico y el filtrado se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. A continuación se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro. El sólido estaba contaminado con aceite mineral del hidruro sódico y pesaba 0,6 g (rendimiento cuantitativo). LC-MS: m/z (ES) 395 (M+Na)⁺.

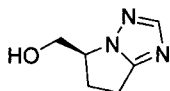
30

Paso B: (5S)-5-[(Tritiloxi)metil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol



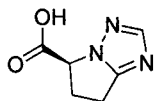
A una solución agitada de 0,540 g (1,45 mmol) de (5S)-1-amino-5-
[(trityloxi)metil]pirrolidin-2-ona del Paso A anterior en 5 ml de DMF anhidro se añadieron 0,327
g (7,25 mmol) de formamida seguido por 0,050 g (0,36 mmol) de cloruro de zinc(II). La mezcla
5 resultante se calentó hasta 160 °C durante 48 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó
con 25 ml de acetato de etilo. La solución se lavó secuencialmente con una solución acuosa de
bicarbonato sódico y luego salmuera y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La
mezcla se filtró entonces, se evaporó hasta sequedad a vacío y se purificó por cromatografía
sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexanos
10 proporcionando el compuesto del epígrafe (0,27 g, 49%). LC-MS: m/z (ES) 382 (MH)⁺.

Paso C: (5S)-6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-ilmetanol



El producto del Paso B anterior, 0,27 g (0,71 mmol) de (5S)-5-[(trityloxi)metil]-
6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol, se disolvió en 35 ml de una solución 4,0 M de
15 cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se
inactivó con 20 ml de metanol y luego se evaporó hasta sequedad a vacío. El residuo se purificó
por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-90% de ácido trifluoracético al
0,1% en acetonitrilo/ ácido trifluoracético al 0,1% en agua) proporcionando el compuesto del
20 epígrafe (0,050 g, 50%). LC-MS: m/z (ES) 140 (MH)⁺.

Paso D: Ácido ((5S)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-carboxílico



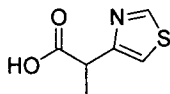
A una solución agitada de 0,025 g (0,18 mmol) de (5S)-6,7-dihidro-5H-
pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-ilmetanol del Paso C anterior en 1 ml de un tampón fosfato acuoso
pH 6,7 y 1 ml de acetonitrilo se añadieron 0,0020 g (0,013 mmol) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina
1-oxilo, 0,033 g (0,36 mmol) de clorito sódico (33 mg, 0,36 mmol) y 0,0044 ml (0,0036 mmol)
de hipoclorito sódico. La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 72 h, luego se concentró
25 hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió en 1 ml (4 mmol) de una solución 4,0 M de
cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó
por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-70% de ácido trifluoracético al
30

0,1% en acetonitrilo/ ácido trifluoracético al 0,1% en agua) proporcionando el compuesto del epígrafe como la sal TFA. El producto se disolvió entonces en 1 ml (4 mmol) de una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano anhidro y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como la sal cloruro de hidrógeno. LC-MS: m/z (ES) 154 (MH)⁺.

5

INTERMEDIO 67

Ácido 2-(1,3-tiazol-4-il)propanoico (i-67)



Paso A: 2-(1,3-Tiazol-4-il)propanoato de etilo

- 10 A una solución enfriada (0°C) de 43,3g (300 mmol) de 2-metilacetoaceato de etilo en 270 ml de cloroformo se añadió una solución de 15,5 ml (300 mmol) de bromo en 30 ml de cloroformo gota a gota durante 30 min. Después de completar la adición se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante la noche. Se burbujeó aire a través de la mezcla de reacción durante 70 minutos, luego se secó la solución sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó dando 66,0 g (99,0%) de un aceite naranja. A una mezcla enfriada (0°C) de 40,0 g (180 mmol) de este intermedio y 10,7 ml (269 mmol) de formamida en 400 ml de 1,4-dioxano anhidro se añadieron 15,0 g (67,2 mmol) de pentasulfuro de fósforo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas, luego se calentó hasta 93°C durante 2,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche se eliminaron todos los volátiles a vacío y el residuo se basificó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 300ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua, salmuera y luego se secaron sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por MPLC (Biotage Horizon 2x FLASH 65i) eluyente: 100% de Hexanos (450ml), luego un gradiente que asciende desde 100% de Hexanos hasta 25% de EtOAc en Hexanos (2400 ml), luego 25% de EtOAc en Hexanos (1200 ml) proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite naranja (20,0 g, 60,0%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (t, J=7,1, 3H), 1,58 (d, J=7,3, 3H), 4,05 (c, J=7,3, 1H), 4,17 (m, 2H), 7,18 (d, J=1,3, 1H), 8,76 (d, J=1,6, 1H).

30 Paso B: Ácido 2-(1,3-tiazol-4-il)propanoico

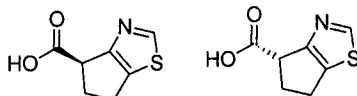
- 35 Se añadió gota a gota una solución de 5,0 g (27 mmol) de 2-(1,3-tiazol-4-il)propanoato de etilo del Paso A anterior en 25 ml de metanol a una mezcla de 6,6 ml (33 mmol) de una solución acuosa 5 N de NaOH, agua (16 ml) y metanol (30 ml). Después de completarse la adición la mezcla se agitó durante 2 horas. El metanol se eliminó por evaporación y se ajustó el pH de la fase acuosa restante a ~2,5 con una solución concentrada de cloruro de hidrógeno. La mezcla se saturó con cloruro sódico sólido y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases

orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se trataron con carbón activado durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino 4,0 g (95 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,63 (d, $J=7,3$, 3H), 4,11 (c, $J=7,3$), 7,25 (d, $J=1,8$, 1H), 8,88 (d, $J=1,8$, 1H), 10,25 (s ancho 1H).

5

INTERMEDIOS 68 y 69

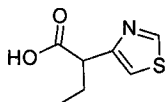
Ácido (4R)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico (i-68) y ácido (4S)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico (i-69)



10 Los Intermedios 68 y 69 se prepararon a partir de 2-oxociclopentano carboxilato de etilo usando un procedimiento análogo al usado para preparar el Intermedio 47. Los dos enantiómeros se separaron por SFC CO_2 S usando una columna AD-H MeOH al 10% / CO_2 al 90%, 2,1ml/min 100 bar 40°C. El enantiómero que eluye primero, ácido (4S)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico, se designó como Intermedio 68 (i-68) y el enantiómero
15 que eluye segundo, ácido (4R)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico, se designó como Intermedio 69 (i-69). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2,59-2,68 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

INTERMEDIO 70

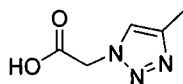
20 Ácido 2-(1,3-tiazol-4-il)butanoico (i-70)



Se preparó ácido 2-(1,3-tiazol-4-il)butanoico a partir de ácido 1,3-tiazol-4-ilacético disponible de forma comercial y yoduro de etilo usando un procedimiento análogo al usado para preparar Intermedio 26. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (t, $J=7,3$, 3H), 1,25
25 (t, $J=7,3$, 3H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 3,88 (t, $J=7,6$, 1H), 4,15-4,23 (m, 2H), 7,22 (d, $J=1,8$, 1H), 8,77 (d, $J=1,8$, 1H).

INTERMEDIO 71

Ácido 4-metilo-1H-1, 2, 3-triazol-1-il acético (i-71)



30

Paso A: [4-Metil-5-(trimetilsilil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il] acetato de etilo

108

A una solución de 2,0 g (18 mmol) de 1-(trimetilsilil)-1-proína en tolueno (20 ml) se añadieron 2,3 g (18 mmol) de azido-acetato de etilo. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminaron todos los volátiles a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice gel eluyendo con un gradiente de 5-25% de acetona en hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (0,77 g, 18%). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 5,01 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 0,295 (s, 9H).

Paso B: [4-Metil-1H-1, 2, 3-triazol-1-il] acetato de etilo

A una solución de 0,77 g (3,2 mmol) de [4-metil-5-(trimetilsilil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il] acetato de etilo del Paso A anterior en 2 ml de THF se añadieron 1,3 ml (32 mmol) de una solución de ácido fluorhídrico al 50% en agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se evaporó hasta sequedad a vacío. A continuación se añadieron 5 ml de una solución 2,0 N de amoníaco en metanol y luego se evaporó la mezcla de nuevo hasta sequedad a vacío. La mezcla se disolvió en diclorometano, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma transparente (0,51 g, 93%). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ : 7,5 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,30 (m, 3H).

Paso C: Ácido [4-metil-1H-1, 2, 3-triazol-1-il] acético

A una solución de 0,51 g (3,0 mmol) de [4-metil-1H-1, 2, 3-triazol-1-il] acetato de etilo del Paso B anterior en tetrahidrofurano (10 ml), metanol (6 ml) se añadieron 6 ml (6 mmol) de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con 8 ml de una solución 2 N de ácido clorhídrico que se evaporó seguidamente para eliminar todos los volátiles. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,40 g, 95%). LC/MS 142 (M+1).

INTERMEDIO 72: Ácido 2-[4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanoico (i-72) y
INTERMEDIO 73: ácido 2-[5-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanoico (i-73)

Paso A: 1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo y 1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 1,87 g (22,3 mmol) de prop-2-inoato de metilo en 40 ml de tolueno se añadieron 1,9 g (11 mmol) de 2-azidopropanato de terc-butilo. La mezcla de reacción

se calentó a 100°C durante tres horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Todos los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5 a 25% de acetona en hexanos proporcionando los compuestos de los epígrafes.

- 5 1-(2-*Terc*-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (menor *R_f*) (1,4 g, 50%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,30 (s, 1H), 5,46-5,41 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,83 (d, 3H), 1,47 (s, 9H). LC-MS: *m/z* (ES) 256 (MH)⁺.
1-(2-*Terc*-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (mayor *R_f*) (0,45 g, 16%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,15 (s, 1H), 5,77-5,72 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H). LC-MS: *m/z* (ES) 256 (MH)⁺.
- 10

Paso B (i-72): Ácido 2-[4-(metoxicarbonil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propanoico

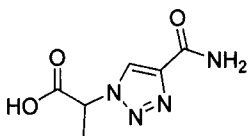
- A una solución agitada de 0,55 g (2,2 mmol) de 1-(2-*terc*-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo del Paso A anterior en 3 ml de 1,4-dioxano anhidro se añadieron 2,7 ml (11 mmol) de una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y luego se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (0,40 g, 93%). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,67 (s, 1H), 5,60 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 200 (MH)⁺.
- 15
- 20

Paso B (i-73): Ácido 2-[5-(metoxicarbonil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propanoico

- A una solución agitada de 0,40 g (1,6 mmol) de 1-(2-*terc*-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo del Paso A anterior en 3 ml de 1,4-dioxano anhidro se añadieron 2,7 ml (11 mmol) de una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y luego se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (0,27 g, 87%). LC-MS: *m/z* (ES) 200 (MH)⁺.
- 25

INTERMEDIO 74

- 30 Ácido 2-[4-(aminocarbonil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propanoico (i-74)



- Se preparó ácido 2-[4-(aminocarbonil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propanoico a partir de propiolamida disponible de forma comercial y 2-azidopropanato de *terc*-butilo usando un procedimiento análogo al usado para preparar Intermedio 52. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,48 (s, 1H), 5,50 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 185 (MH)⁺.
- 35

INTERMEDIOS 75 y 76

Ácido 2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoico (i-75) y ácido 2-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoico (i-76)

5

i-75

i-76

Paso A: 2-[4-Metil-5-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metilo y 2-[5-metil-4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metilo

10 A una solución de 1,9 g (17 mmol) de trimetil(prop-1-in-1-il)silano en 20 ml de tolueno se añadieron 2,3 g (18 mmol) de 2-azidopropanoato de metilo. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice gel eluyendo con un gradiente de 5-25% de acetona en hexanos proporcionando los compuestos del epígrafe como mezcla ~6:1 de 2-[4-metil-5-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metilo y 2-[5-metil-4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metilo y es un aceite incoloro (3,0 g, 80%).
15 LC-MS: m/z (ES) 242 (MH)⁺.

Paso B: 2-(4-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metilo y 2-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metilo

20 A una solución de 1,3 g (5,4 mmol) de 2-[4-metil-5-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metilo y 2-[5-metil-4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metilo del Paso A anterior en 2 ml de THF se añadieron 2,2 ml (54 mmol) de una solución de ácido fluorhídrico al 50% en agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se evaporó hasta sequedad a vacío. A continuación, se añadieron 8 ml de una
25 solución 2,0 N de amoníaco en metanol y luego se evaporó de nuevo la mezcla hasta sequedad a vacío. La mezcla se disolvió en diclorometano, se filtró y luego se evaporó a vacío proporcionando los compuestos del epígrafe como una mezcla ~8:1 de 2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metilo a 2-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metilo. La mezcla es una goma transparente. (0,67 g, 73%). LC-MS: m/z (ES) 170 (MH)⁺.

30

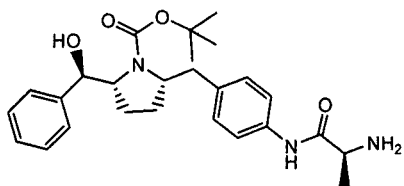
Paso C: Ácido 2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoico y ácido 2-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoico

35 A una solución de 0,76 g (4,5 mmol) de 2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metilo y 2-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metilo del Paso B anterior en 12 ml de etanol se añadieron 13,5 ml (13,5 mmol) de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla

- de reacción se acidificó con una solución 2 N de ácido clorhídrico hasta que se consiguió pH de 4 y luego se evaporó para eliminar todos los volátiles. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad proporcionando los compuestos del epígrafe como una mezcla ~8:1 de ácido 2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoico y ácido 2-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoico. La mezcla es un sólido blanquecino (0,50 g, 58%). LC-MS: m/z (ES) 156 (MH)⁺.

INTERMEDIO 77

- 10 (2*S*,5*R*)-2-(4-{[(2*S*)-2-Aminopropanoil]amino}bencil)-5-[(*R*) hidroxifenil]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-77)



- 15 Paso A: (2*S*,5*R*)-2-{4-[(2*S*)-2-{[(9*H*-Fluoren-9-ilo)carbonil]amino}propanoil]amino}bencil}-5-[(*R*)-hidroxifenil]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- A una solución de 1,85 g (4,82 mmol) de intermedio i-13a en 20 ml de diclorometano se añadió 1,0 ml (7,24 mmol) de trietilamina seguido por 1,67 g (5,07 mmol) de [(1*S*)-2-cloro-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilo disponible de forma comercial. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h y luego todos los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron proporcionando el compuesto del epígrafe bruto que se usó sin purificación posterior (3,2 g). LC-MS: m/z (ES) 676 (MH)⁺.

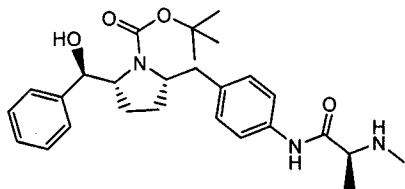
- 25 Paso B: (2*S*,5*R*)-2-(4-{[(2*S*)-2-Aminopropanoil]amino}bencil)-5-[(*R*)-hidroxifenil]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- A una solución agitada de 3,15 g (4,65 mmol) de (2*S*,5*R*)-2-{4-[(2*S*)-2-{[(9*H*-fluoren-9-ilo)carbonil]amino}propanoil]amino}bencil}-5-[(*R*)-hidroxifenil]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo del Paso A anterior en 3 ml de THF anhidro se añadieron 0,396 g (4,65 mmol) de piperidina. La mezcla resultante se calentó hasta 35 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y luego se eliminaron todos los volátiles a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe bruto que se usó sin purificación posterior. LC-MS: m/z (ES) 454 (MH)⁺.

110

INTERMEDIO 78

(2R,5S)-2-[(R)-Hidroxi(fenil)metil]-5-(4-{[(2S)-2-(metilamino)propanoil]amino}bencil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (i-78)



5

Paso A: (2S,5R)-2-[4-({(2S)-2-[(9H-Fluoren-9-iloxi)carbonil](metil)amino]propanoil}amino)bencil]-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

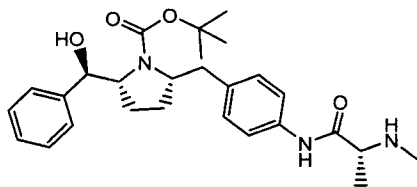
- A una solución agitada de 0,192 g (0,5 mmol) de intermedio 17 en 4 ml de diclorometano en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 0,203 g (0,625 mmol) de ácido (2S)-2-[[[(9H-fluoren-9-iloxi)carbonil](metil)amino]propanoico disponible de forma comercial seguido por 0,014 g (0,10 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 0,144 g (0,750 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción bruta se diluyó con 25 ml de diclorometano, se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y se evaporó hasta sequedad a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe bruto que se usó sin purificación posterior. LC-MS: m/z (ES) 690 (MH)⁺.

Paso B: (2R,5S)-2-[(R)-Hidroxi(fenil)metil]-5-(4-{[(2S)-2-(metilamino)propanoil]amino}bencil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- A una solución de 0,410 g (0,593 mmol) de (2S,5R)-2-[4-({(2S)-2-[(9H-fluoren-9-iloxi)carbonil](metil)amino]propanoil}amino)bencil]-5-[(R)-hidroxi(piridin-3-il)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo del Paso A anterior en 3 ml de THF anhidro se añadieron 0,152 g (1,78 mmol) de piperidina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se diluyó con 25 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con agua luego se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y se evaporó hasta sequedad a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe bruto que se usó sin purificación posterior. LC-MS: m/z (ES) 468 (MH)⁺.

30 INTERMEDIO 79

(2R,5S)-2-[(R)-Hidroxi(fenil)metil]-5-(4-{[(2R)-2-(metilamino)propanoil]amino}bencil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (i-79)

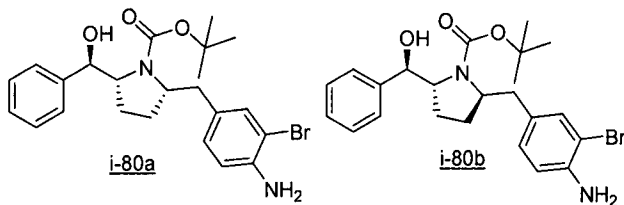


Se preparó el Intermedio 79 a partir del Intermedio i-13a y ácido (2*R*)-2-[[[(9*H*-fluoren-9-iloxy)carbonyl](metil)amino]propanoico disponible de forma comercial siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Intermedio 78. LC-MS: m/z (ES) 468 (MH)⁺.

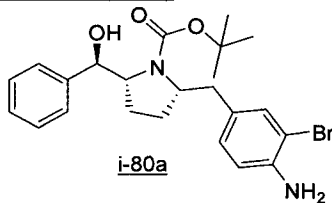
INTERMEDIOS 80a y 80b

(2*S*, 5*R*)-2-(4-Amino-3-bromobencil)-5-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (i-80a);

(2*R*, 5*R*)-2-(4-Amino-3-bromobencil)-5-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (i-80b)

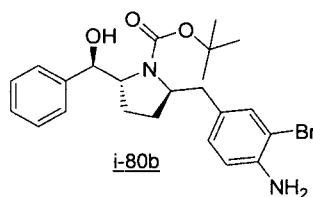


Paso A: (2*S*, 5*R*)-2-(4-Amino-3-bromobencil)-5-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (i-80a)



A una solución de (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobencil)-5-[(*R*)-hidroxi(fenil) metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio i-13a, 214 mg, 0,559 mmol) en DMF (2 ml) enfriado hasta 0°C mediante un baño de hielo/agua se añadió NBS (100 mg, 0,559 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1,5 horas dejando calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se purificó por MPLC Biotage Horizon usando un gradiente de 0-40% de acetato de etilo en hexano proporcionando el producto (232 mg, 90%) como una espuma blanca. LC-MS: m/z (ES) 483 (MNa)⁺ y 485 (MNa+2)⁺.

Paso B: (2*R*, 5*R*)-2-(4-Amino-3-bromobencil)-5-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil] pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (i-80b)



111

A una solución de (2*R*, 5*R*)-2-(4-aminobencil)-5-[(*R*)-hidroxi(fenil) metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio i-13b, 108 mg, 0,282 mmol) en DMF (1,5 ml) enfriado hasta 0°C mediante un baño de hielo/agua se añadió NBS (55,3 mg, 0,311 mmol) y la solución resultante se agitó durante 3 horas dejando calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante MPLC Biotage Horizon usando un gradiente de 0-40% de acetato de etilo en hexano proporcionando el producto (83,9 mg, 64%) como una espuma blanca. LC-MS: *m/z* (ES) 483 (MNa)⁺ y 485 (MNa+2)⁺.

- 10 **Ensayos Biológicos:** Los siguientes ensayos *in vitro* son adecuados para seleccionar compuestos que tienen actividad agonista selectiva β3:

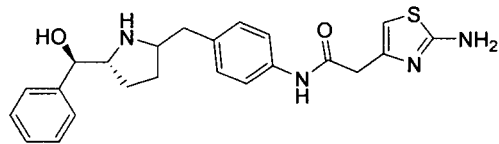
- Ensayo Funcional:** La producción de AMPc en respuesta al ligando se mide de acuerdo con Barton, *et al.* (1991, Agonist-induced desensitization of D2 dopamine receptors in human Y-79 retinoblastoma cells. *Mol. Pharmacol.* v3229:650-658) modificado de la siguiente manera. La producción de AMPc se mide usando un inmunoensayo de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia, resuelto en el tiempo, homogéneo (LANCETM, Perkin Elmer) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se recolectan células de ovario de hámster chino (CHO), transfectadas de forma estable con el receptor adrenérgico β clonado (β1, β2 o β3) después de 3 días de subcultivo. La recolección de las células se realiza con un Medio de Disociación sin Enzimas (Specialty Media). Las células se cuentan entonces y se resuspenden en tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank complementada con HEPES 5 mM, BSA al 0,1%) que contiene un inhibidor de fosfodiesterasa (IBMX, 0,6 mM). La reacción se inicia mezclando 6.000 células en 6 μl con 6 μl de anticuerpo de AMPc marcado con Alexa Fluor (kit LANCETM) que se añade entonces a un pocillo de ensayo que contiene 12 μl de compuesto (diluido en tampón de ensayo hasta una concentración final 2X). La reacción transcurre durante 30 minutos a temperatura ambiente y se termina mediante la adición de 24 ul de tampón de detección (kit LANCETM). La placa de ensayo se incuba entonces durante 1 hora a temperatura ambiente y la fluorescencia con resolución temporal se mide en un lector Perkin Elmer Envision o equivalente. El nivel de AMPc desconocido se determina comparando los niveles de fluorescencia con una curva patrón de AMPc.

Se usa el ligando completo del agonista adrenérgico β no selectivo isoproterenol en los tres receptores para determinar la estimulación máxima. El ligando selectivo para el receptor adrenérgico β3 humano (RA) (S)-*N*-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenoxi)propil]amino]etil]-fenil]-4-yodobencenosulfonamida se usa como un control en todos los

ensayos. El isoproterenol se valora a una concentración final en el ensayo de 10-10 M a 10-5 y el ligando selectivo (S)-N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino] etil]fenil]-4-yodo-bencenosulfonamida se valora en el receptor β3 a una concentración de 10-10 M a 10-5 M. Los ligandos desconocidos se valoran en todos los subtipos del receptor adrenérgico β3 a una concentración final en el ensayo de 10-10 M a 10-5 M para determinar la CE₅₀. La CE₅₀ se define como la concentración de compuesto que da un 50% de activación de su propio máximo. Los datos se analizan usando Microsoft Excel y Graphpad Prism o un programa de análisis de datos desarrollado internamente.

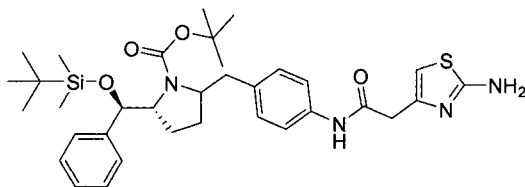
Ensayo de Unión: Los compuestos se ensayan también en los receptores β1 y β2 para determinar su selectividad. Todos los ensayos de unión se ejecutan usando membranas preparadas a partir de células CHO que expresan de forma recombinante los receptores β1 o β2. Las células se cultivan durante 3-4 días después del fraccionamiento; las células unidas se lavan con PBS y después se lisan en Tris 1 mM, a pH 7,2 durante 10 minutos en hielo. Los matraces se raspan para retirar las células y las células se homogeneizan entonces usando un homogeneizador de Teflon/vidrio. Las membranas se recogen por centrifugación a 38.000 x g durante 15 minutos a 4°C. Las membranas sedimentadas se resuspenden en tampón TME (Tris 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2 mM) a una concentración de 1 mg de proteína/ml. Pueden prepararse grandes lotes de membranas, dividirse en alícuotas y almacenarse a -70°C durante hasta un año sin perder potencia. El ensayo de unión se realiza incubando juntas membranas (de 2-5 µg de proteína), el trazador radiomarcado ¹²⁵I-cianopindolol (¹²⁵I-CYP, 45pM), 200 ug de WGA-PVT perlas de SPA (GE Healthcare) y los compuestos de ensayo a concentraciones finales que varían de 10-10 M a 10-5 M en un volumen final de 200 µl del tampón TME que contiene BSA al 0,1%. La placa de ensayo se incuba durante 1 hora con agitación a temperatura ambiente y se pone después en un contador de centelleo Perkin Elmer Trilux. Se permite que las placas reposen en el contador Trilux durante aproximadamente 10 horas en la oscuridad antes del recuento. Los datos se analizan usando un análisis de regresión no lineal convencional de 4 parámetros usando el programa Graphpad Prism o un paquete de análisis de datos desarrollado internamente. La CI₅₀ se define como la concentración del compuesto capaz de inhibir el 50% de la unión del trazador radiomarcado (¹²⁵I-CYP). La selectividad de un compuesto para el receptor β3 puede determinarse calculando la proporción (CI₅₀ de RAβ1, RAβ2)/(CE₅₀ de RAβ3).

EJEMPLO 1
2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-((5R)-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin
il}metil)fenil]acetamida



112

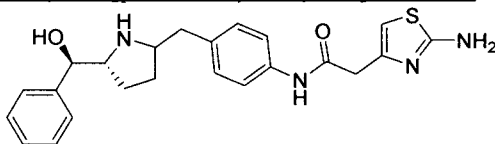
Paso A: (5R)-2-(4-[(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]amino}bencil)-5-[(R)-{[terc-butil]dimetil)silil}oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



5 A una solución de 10 mg (mezcla 5:1 cis/trans, 0,02 mmol) de (5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-{[terc-butil]dimetil)silil}oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (i-3) y ácido (2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (3,18 mg, 0,02 mmol) en 0,5 ml de DMF anhidro se añadió una solución 0,5 M de HOAt en DMF (0,04 ml, 0,02 mmol) seguido por EDC (5,8 mg, 0,03 mmol) y DIEA (3,5 µl, 0,02 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por placa TLC preparativa (500 µM) eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano proporcionando el producto (10,3 mg, 81%). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺.

15

Paso B: 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-[(5R)-[(R)hidroxi(fenil)metil]pirrolidinil}metil]fenil]acetamida



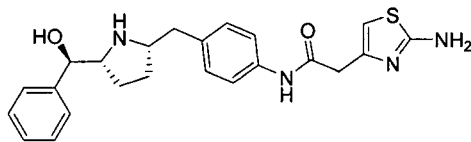
20 A una solución de 7 mg (0,01 mmol) de (5R)-2-(4-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]amino}bencil)-5-[(R)-{[terc-butil]dimetil)silil}oxi}(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en 0,20 ml metanol (del Paso A) se añadieron 0,20 ml de HCl conc. y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2x) para eliminar el agua. El residuo se suspendió en acetonitrilo/agua/MeOH (9:1:1) y se purificó en HPLC Gilson eluyendo con un gradiente de 0-50% de acetonitrilo/agua con tampón TFA al 0,05%. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se congelaron y liofilizaron dando una espuma blanca (3,3 mg, 71%). m/z (ES) 423 (MH)⁺. (mezcla ~5:1) RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 7,56 (d ancho, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 7,35-7,32 (m, 0,8H) 7,32-7,29 (m, 0,2H isómero minoritario), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1,7H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 0,3H isómero minoritario) 6,67 y 6,66 (s ancho 0,2/0,8H, total 1H). 4,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,80-3,70 (m, 4H) 3,14 (dd, J = 6,1, 13,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 9,1, 13,8 Hz, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 3H).

30

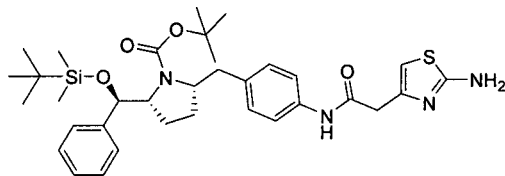
Usando los Ensayos Biológicos descritos antes, se determinó que la actividad funcional de $\beta 3$ humano del Ejemplo 1 variaba entre 1 y 10 nM.

EJEMPLO 2

5 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-({(2*S*, 5*R*)-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidinil)metil]fenil]acetamida



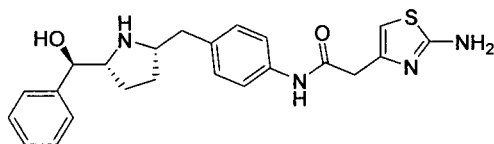
10 Paso A: (2*S*, 5*R*)-2-(4-{{(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)acetil}amino}bencil)-5-[(*R*)-{{*tert*-butil}dimetil}silil]oxi}{(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobencil)-5-[(*R*)-{{*tert*-butil}dimetil}silil]oxi}{(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (i-4a) y ácido (2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso A.

15 El producto bruto se purificó por placa TLC preparativa eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano proporcionando el producto (4,1 mg, 21%). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺.

Paso B: 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-({(2*S*, 5*R*)-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidinil)metil]fenil]acetamida



20 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4 mg de (2*S*, 5*R*)-2-(4-{{(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil}amino}bencil)-5-[(*R*)-{{*tert*-butil}dimetil}silil]oxi}{(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (del Paso A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso B. El producto bruto se purificó por HPLC Gilson eluyendo con un gradiente de 0-50% de acetonitrilo/agua con tampón TFA al 0,05%. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se congelaron y liofilizaron dando una espuma blanca (3,3 mg, 71%). m/z (ES) 423 (MH)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ : 7,55 (d ancho, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 7,35-7,33 (m, 1H), 7,25 (d,

13

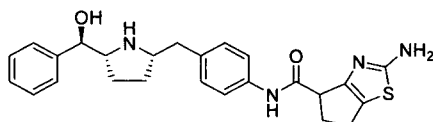
J = 8,0 Hz, 2H), 6,65 (s ancho, 1H). 4,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,80-3,72 (m, 4H) 3,14 (dd, J = 6,1, 13,8 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 9,1, 13,8 Hz, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 3H).

Usando los Ensayos Biológicos que se han descrito antes, se determinó que la actividad funcional $\beta 3$ humano del Ejemplo 2 variaba entre 1 y 10 nM.

5

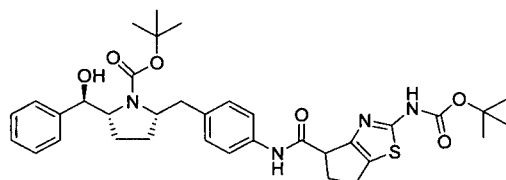
EJEMPLO 3

2-Amino-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)fenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxamida



10

Paso A: (2S, 5R)-2-(4[({2-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-il}carbonil)amino]bencil}-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



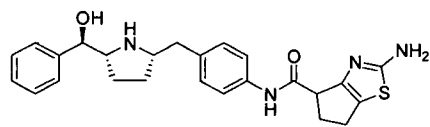
15

A una solución de 220 mg (0,58 mmol) de (2S, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil] pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (i-13a) y 164 mg (0,58 mmol) de ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxílico (i-8) en DMF anhidro (5 ml) se añadió EDC (165 mg, 0,86 mmol), HOBt (132 mg, 0,86 mmol) y base de Hunig (0,3 ml, 1,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), las fases combinadas de EtOAc se lavaron con agua (2 x 50 ml), NaCl saturado (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por MPLC (Biotage Horizon: FLASH 25+M) eluyente: 100% de Hexanos (100 ml), gradiente 0 a 35% de EtOAc en Hexanos (750 ml), luego 35% de EtOAc en Hexanos (600 ml). Los diastereoisómeros se separaron por HPLC quiral en una columna AD (eluyente: IPA al 25% en Heptano) isómero que eluye primero (134 mg, 36%) isómero que eluye segundo (126 mg, 34%) ambos como espuma blancas.

20

25

Paso B: 2-Amino-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)fenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxamida



A una solución de 126 mg (0,19 mmol) de (2*S*, 5*R*)-2-4[({2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-il} carbonil)amino]bencil}-5-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (del Paso A, isómero que eluye segundo) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml, 38mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó y se hizo pasar a través de un cartucho SCX eluyendo con NH₃ 2 M en metanol para liberar la base. El producto se purificó por PREP- TLC 2x [20 x 20cm x 1000 micrómetros] eluyente: 15% de MeOH en DCM + 1% de NH₄OH y el producto se liofilizó dando (65 mg, 75%) como un sólido apelmusado blanco. m/z (ES) 449 (MH)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,00 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,2, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,21 (t, J = 6,9, 1H), 7,12 (d, J = 8,2, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,23 (d, J = 7,3, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,10 (m, 1H) 2,78 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,39 (m, 2H).

El producto del Paso A [isómero que eluye primero] (134 mg, 0,207 mmol) se desprotegió de una forma similar dando (44 mg, 48%) como un sólido apelmusado blanco. m/z (ES) 449 (MH)⁺.

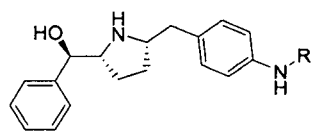
Usando los Ensayos Biológicos que se han descrito antes, se determinó que la actividad funcional β3 humano del Ejemplo 4 era menor que 1 nM.

EJEMPLOS 4-10

Usando procedimientos similares a los descritos antes, los Ejemplos 4-10 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados.

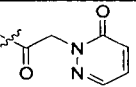
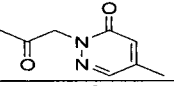
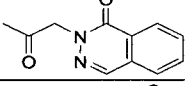
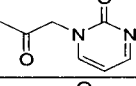
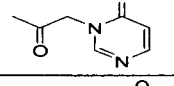
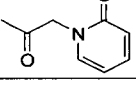
Usando los Ensayos Biológicos que se han descrito antes, se determinó la actividad funcional β3 humano de cada compuesto y se muestra en la Tabla 2:

TABLA 4:



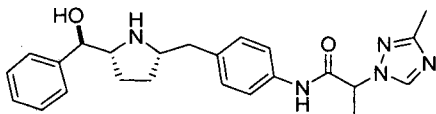
Ejemplo número	R	PM	MS (ES) (MH) ⁺	UNIÓN A β3 HUMANO
4		468,56	469,50	1 – 10 NM

11

5		418,49	419,24	1 – 10 NM
6		432,53	433,50	1 – 10 NM
7		468,56	469,52	1 – 10 NM
8		418,50	419,48	1 – 10 NM
9		418,50	419,48	1 – 10 NM
10		417,51	418,50	1 – 10 NM

EJEMPLO 11

N-(4-(((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-hidroxi(fenil)metil)pirrolidin-2-il)metil)fenil)-2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanamida

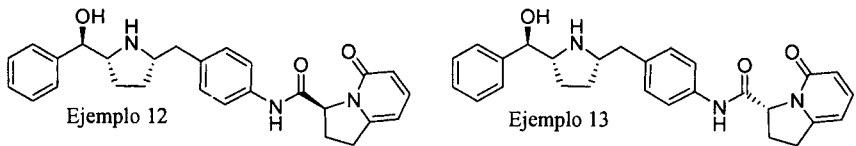


Se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos una mezcla de i-13a (2,00 g, 5,23 mmol), ácido 2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoico i-56 (1,00 g, 5,23 mmol), HOAt (1,307 ml, 0,784 mmol) y EDC (2,005 g, 10,46 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con EtOAc. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-3% (NH₄OH al 10%) en DCM. Después de la evaporación, el producto se purificó adicionalmente por HPLC quirál (columna AD, IPA al 30%/Heptanos) dando el intermedio protegido con boc puro, que se disolvió en un volumen mínimo de dioxano y se añadió HCl 4 M en dioxano. Después de 2 h a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida dando la sal HCl del compuesto del epígrafe. La HPLC de fase inversa básica (NH₄OH al 0,1% en H₂O, MeCN) proporcionó la base libre deseada del compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 13 Hz, 2 H) 7,35-7,29 (m, 4 H), 7,26-7,20 (m, 4 H), 5,20 (c, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,20 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,27-3,22 (m, 2 H), 2,80-2,72 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,82 (d, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,79-1,73 (m, 1 H), 1,52-1,48 (m, 3 H). ESI-MS calculado para C₂₄H₂₉N₅O₂: Masa exacta: 419,23, Encontrado 420,35.

Usando los Ensayos Biológicos que se han descrito antes, se determinó que la actividad funcional $\beta 3$ humano del Ejemplo 11 variaba entre 1 y 10 nM.

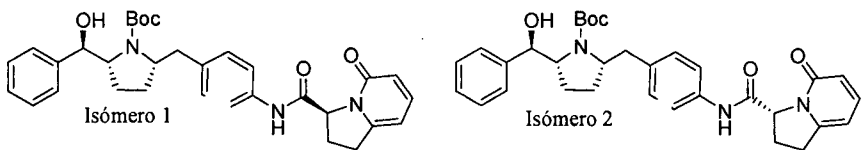
EJEMPLOS 12 y 13

- 5 (3S)-N-[4-({(2S,5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il}metil)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxamida (Ejemplo 12) y (3R)-N-[4-({(2S,5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il}metil)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxamida (Ejemplo 13)



10

Paso A: (2R,5S)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-[4-({[(3S)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]carbonil}amino)bencil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (isómero 1) y (2R,5S)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-[4-({[(3R)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]carbonil}amino)bencil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (isómero 2)

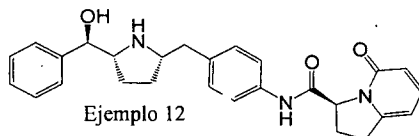


15

A una solución de 0,610 g (1,60 mmol) de Intermedio i-13a y 0,300 g (1,67 mmol) de Intermedio i-46 en 3,2 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 0,033 g (0,24 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol seguido por 0,336 g (1,75 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50-100% de acetato de etilo en hexanos proporcionando los compuestos del epígrafe como una mezcla de diastereómeros en una relación 97:3. Los dos diastereómeros se separaron por HPLC quiral empleando una columna Daicel CHIRALPAK® AD® (eluyente: IPA al 40% en Heptano). El diastereómero que eluye primero se designó como Isómero 2 y es un sólido incoloro (0,020 g, 2,3%). LC-MS: m/z (ES) 544,2 (MH)⁺. El diastereómero que eluye segundo se designó como Isómero 1 y es un sólido incoloro (0,650 g, 75%). LC-MS: m/z (ES) 544,2 (MH)⁺.

30

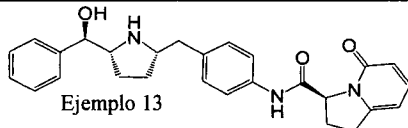
Paso B (Ex 12): (3S)-N-[4-({(2S,5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il}metil)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxamida



1/5

Una solución de 0,500 g (0,920 mmol) de Isómero 1 del Paso A anterior en 2 ml de isopropanol en una atmósfera de nitrógeno se añadió a 4,0 ml de una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno anhidro en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se evaporó hasta sequedad a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0-75% de ácido trifluoracético al 0,01% en acetonitrilo/ácido trifluoracético al 0,01% en agua). Las fracciones puras se liofilizaron durante la noche y luego se disolvieron en una mezcla de 10 ml de cloroformo y 4 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 10 minutos, luego se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (Ejemplo 12) como un sólido blanco (0,39 g, 95%). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1 H), 7,54 (dd, $J = 8,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,38-3,36 (m, 2H), 5,24 (dd, $J = 9,4, 2,8$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,35-3,23 (m, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 3H). LC-MS: m/z (ES) 444,0 (MH) $^+$.

Paso B (Ex. 13): (3R)-N-[4-((2S,5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxamida

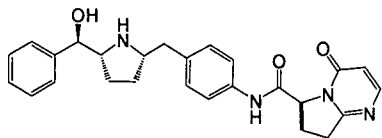


Se empleó el mismo procedimiento para la desprotección del Isómero 2 del Paso A anterior proporcionando el compuesto del epígrafe (Ejemplo 13) como un único diastereómero. LC-MS: m/z (ES) 444,0 (MH) $^+$.

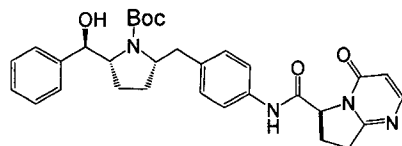
Usando los Ensayos Biológicos que se han descrito antes, se determinó que las actividades funcionales de $\beta 3$ humano de los Ejemplos 12 y 13 variaba entre 1 y 10 nM y era menor que 1 nM, respectivamente.

EJEMPLO 14

(6S)-N-[4-((2S,5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2- α]pirimidin-6-carboxamida



Paso A: (2R, 5S)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-[4-({[(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2- α]pirimidin-6-il]carbonil}amino)encil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



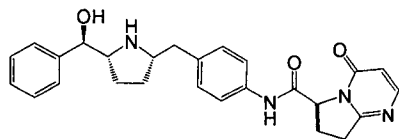
5 A una solución de i-13a (21,4 g, 55,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a 0°C se añadió ácido [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2- α]pirimidin-6-carboxílico ácido (i-44, 11,1 g, 61,5 mmol), seguido por 1-hidroxibenzotriazol (7,55 g, 55,9 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (16,1 g, 84,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (29,2 ml, 168 mmol). La mezcla de reacción se agitó desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 2

10 horas. Se añadió agua (600 ml) y se extrajo con diclorometano (600 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los volátiles, el residuo se purificó usando un sistema Biotage Horizon® (metanol al 0-5% y luego 5% con mezcla de amoníaco al 10% /diclorometano) proporcionando el compuesto del epígrafe que contenía 8% del diastereómero minoritario. Este se purificó adicionalmente por cromatografía de fluido

15 supercrítico (columna AS quiral, metanol al 40%) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo pálido (22,0 g, 72%). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,61 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,40 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 13,1, 9,0 Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,71-1,49 (m, 13H). LC-

20 MS 567,4 (M+23).

Paso B: (6S)-N-[4-({(2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il}metil)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2- α]pirimidin-6-carboxamida



25 A una solución del intermedio del Paso A (2,50 g, 4,59 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió ácido trifluoroacético (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de eliminar los volátiles, se añadió NaHCO₃ saturado para hacer el valor de PH de 8-9. La mezcla se extrajo entonces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, la cristalización en

116

metanol/acetonitrilo proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,23g, 60%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 10,40 (s, 1H), 7,91 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 5,10 (ancho, 1H), 4,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,20-3,00 (m, 4H), 2,66-2,51 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H). LC-MS 445,3 (M+1).

Usando los Ensayos Biológicos que se han descrito antes, se determinó que la actividad funcional β₃ humano del Ejemplo 14 variaba entre 11 y 100 nM.

10 EJEMPLOS 15-41

Usando procedimientos similares a los descritos antes se prepararon los siguientes Ejemplos a partir de los materiales de partida apropiados. Los diastereómeros se separaron por HPLC quiral usando los procedimientos descritos a continuación.

15 Procedimiento A: Los diastereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna ChiralPAK AD, eluyendo con mezclas disolventes de IPA, acetonitrilo o etanol en heptano o hexanos, denominándose el isómero que eluye primero como isómero 1 y el que eluye segundo isómero 2.

20 Procedimiento B: Los diastereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna ChiralCEL OD, eluyendo con mezclas disolventes de IPA, acetonitrilo o etanol en heptano o hexanos, denominándose el isómero que eluye primero como isómero 1 y el que eluye segundo isómero 2.

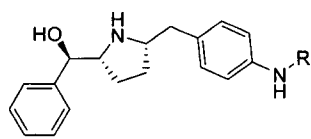
25 Procedimiento C: Los diastereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna Pirkle (R,R)-WHELK-O, eluyendo con mezclas disolventes de IPA, acetonitrilo o etanol en heptano o hexanos, denominándose el isómero que eluye primero como isómero 1 y el que eluye segundo isómero 2.

30 Procedimiento D: Los diastereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna Daicel CHIRALCEL® OJ®, eluyendo con mezclas disolventes de IPA o etanol en heptano o hexanos, denominándose el isómero que eluye primero como isómero 1 y el que eluye segundo isómero 2.

35 Procedimiento E: Los diastereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna Daicel CHIRALPAK® AS® eluyendo con mezclas disolventes de IPA o etanol en heptano o hexanos, denominándose el isómero que eluye primero como isómero 1 y el que eluye segundo isómero 2.

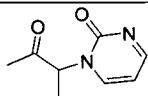
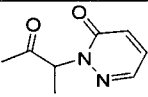
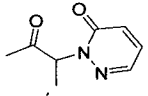
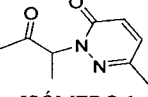
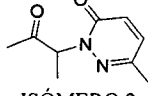
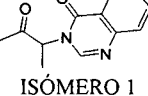
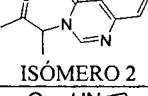
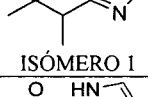
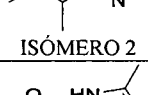
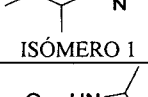
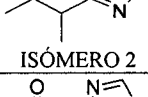
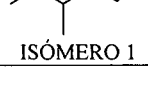
Usando los Ensayos Biológicos que se han descrito antes, se determinó la actividad funcional de β₃ humano de cada compuesto y se muestra en la siguiente tabla.

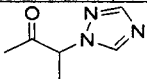
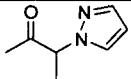
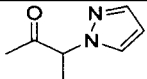
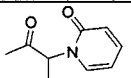
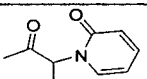
TABLA 5



<u>Ejemplo</u> <u>número</u>	<u>R</u>	<u>PM</u>	<u>MS (ES)</u> <u>(MH)⁺</u>	<u>Columna</u> <u>quiral</u>	<u>ACTIVIDAD</u> <u>FUNCIONAL</u> <u>DE β₃</u> <u>HUMANO</u>
15		436,58	437,50	A	MENOR QUE 1 NM
16		436,58	437,80	A	MENOR QUE 1 NM
17	 ISÓMERO 1	448,59	449,50	A	1-10 NM
18	 ISÓMERO 2	448,59	449,50	A	MENOR QUE 1 NM
19	 ISÓMERO 1	447,60	448,60	A	1-10 NM
20	 ISÓMERO 2	447,60	448,60	A	MENOR QUE 1 NM
21		433,39	434,40	PREPARA- DO A PARTIR DE MATERIAL DE PARTIDA	MENOR QUE 1 NM
22	 ISÓMERO 1	432,53	433,50	A	1-10 NM
23	 ISÓMERO 2	432,53	433,50	A	1-10 NM
24	 ISÓMERO 1	432,53	433,50	B	1-10 NM

Handwritten signature or initials.

25	 ISÓMERO 2	432,53	433,50	B	MENOR QUE 1 NM
26	 ISÓMERO 1	432,53	433,50	B	1-10 NM
27	 ISÓMERO 2	432,53	433,50	B	1-10 NM
28	 ISÓMERO 1	446,55	447,53	E	1-10 NM
29	 ISÓMERO 2	446,55	447,53	E	1-10 NM
30	 ISÓMERO 1	482,53	483,50	D	1-10 NM
31	 ISÓMERO 2	482,53	483,50	D	MENOR QUE 1 NM
32	 ISÓMERO 1	405,50	406,46	C	1-10 NM
33	 ISÓMERO 2	405,50	406,46	C	1-10 NM
34	 ISÓMERO 1	419,52	420,46	C	1-10 NM
35	 ISÓMERO 2	419,52	420,46	C	1-10 NM
36	 ISÓMERO 1	405,50	406,46	A	1-10 NM

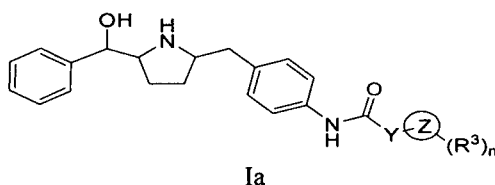
37	 ISÓMERO 2	405,50	406,46	A	1-10 NM
38	 ISÓMERO 1	404,32	405,50	A	1-10 NM
39	 ISÓMERO 2	404,52	405,50	A	1-10 NM
40	 ISÓMERO 1	431,54	432,50	A	1-10 NM
41	 ISÓMERO 2	431,54	432,50	A	1-10 NM

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los especialistas en la técnica entenderán que pueden hacerse diversos cambios, modificaciones y sustituciones a la misma sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, pueden ser aplicables dosificaciones eficaces distintas de las dosificaciones particulares indicadas anteriormente en este documento como consecuencia de las variaciones en la sensibilidad del mamífero que se está tratando para cualquiera de las indicaciones para los agentes activos usados en la presente invención como se ha indicado anteriormente. De forma análoga, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o de si están presentes o no vehículos farmacéuticos, así como el tipo de formulación empleado, y las variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetos y prácticas de la presente invención. Se pretende, por lo tanto, que la invención se defina por el alcance de las siguientes reivindicaciones y que dichas reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.

118

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula Ia, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo:



en la que

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

Y se selecciona entre el grupo constituido por:

(1) alcanodiílo C1-C5, alquendiílo C2-C5, y alquindiílo C2-C5, en la que cada alcanodiílo, alquendiílo y alquindiílo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -OR^a, y -S(O)_p-alquilo C1-C3, en la que p es 0, 1 ó 2;

(2) -(CR^aRA)_j-Q-(CR^aRA)_k, en la que j y k son números enteros seleccionados independientemente entre 0, 1 y 2.

(3) un enlace, y

(4) fenileno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre R¹;

Z se selecciona entre el grupo constituido por:

(1) fenilo,

(2) un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

(3) un anillo de benceno condensado con un anillo carbocíclico C5-C10,

(4) un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y

(5) un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con entre 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo carbocíclico C5-C10;

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por:

(1) alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,

(2) cicloalquilo C3-C6,

(3) halógeno,

(4) nitro,

- 5
- (5) ciano,

(6) -C(O)R^a,

(7) -C(O)2R^a.

(8) -C(O)NR^aR^b, y

(9) -QR^b;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por:

- 10
- (1) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -OR^a, -CO2R^a, y -CONR^aR^b,

(2) -(CH2)t-fenilo o -(CH2)t-O-fenilo, en las que t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y en la que dicho fenilo en cada una está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, y -OR^a,
- 15
- (3) oxo,

(4) tioxo,

(5) halógeno,

(6) -CN,

(7) cicloalquilo C3-C6,

(8) -(CH2)t-anillo heterocíclico o -(CH2)t-O-anillo heterocíclico, en las que t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y en las que el anillo heterocíclico en cada una es un anillo de 5 o 6 miembros con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y en la que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente orto-condensado con un anillo de benceno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, y -OR^a,
- 20
- (9) -OR^a,

(10) -C(O)OR^a,

(11) -C(O)R^a,

(12) -C(O)NR^aR^b,

(12) -NR^aR^b,

(13) -NR^aC(O)R^b,

(14) -NR^aC(O)OR^b, y

(15) -NR^aC(O)NR^aR^b;
- 25
- 30

R^a se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno;

R^b se selecciona entre el grupo constituido por:

- 35
- (1) hidrógeno,

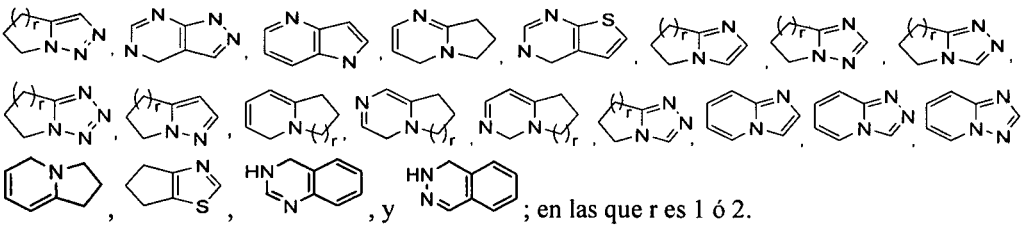
(2) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo constituido por:

(a) hidrox,

119

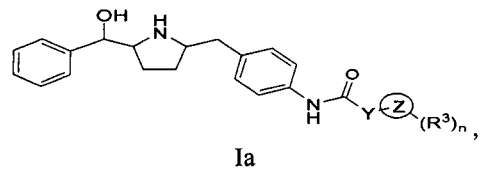
- 5 (b) halógeno,
(c) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,
(d) $-\text{S}(\text{O})_p$ -alquilo C1-C3, en la que p es 0, 1 ó 2;
(e) cicloalquilo C3-C8,
(f) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, y
(g) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados
independientemente entre el grupo constituido por halógeno, nitro, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, trifluorometilo,
trifluorometoxi, alquilo C1-C5 y $-\text{OR}^a$,
10 (3) cicloalquilo C3-C8, y
(4) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre el
grupo constituido por:
15 (a) halógeno,
(b) nitro,
(c) $-\text{NR}^a\text{R}^a$,
(d) $-\text{OH}$,
(e) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos,
(f) $-\text{S}(\text{O})_p$ -alquilo C1-C6, en la que p es 0, 1 ó 2; y
(g) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos
seleccionados entre hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, ciano, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, cicloalquilo C3-C8, y -
20 QR^c ;
 R^c se selecciona entre el grupo constituido por:
(1) Z opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos seleccionados entre
halógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo C1-C5 y alcoxi C1-C5, y
(2) alquilo C1-C6; y
25 Q se selecciona entre el grupo constituido por:
(1) $-\text{N}(\text{R}^a)-$,
(2) $-\text{O}-$, y
(3) $-\text{S}(\text{O})_p-$, en la que p es 0, 1 ó 2.
30 2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y es metileno, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o
un enlace.
3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Z se selecciona entre el grupo
que consiste en:
35 (1) un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y de
0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y
azufre,

- (2) un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o azufre,
- (3) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado a un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y
- (4) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado a un anillo carbocíclico C5-C10.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que Z se selecciona entre el grupo
- que consiste en tiazolilo, oxazolilo, piridilo, dihidropiridilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, pirazinilo, dihidropirazinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo,
- 
- ; en las que r es 1 ó 2.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (1) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido por halógeno o -OR^a,
- (2) oxo,
- (3) halógeno,
- (4) -OR^a,
- (5) -C(O)NR^aR^a, y
- (6) -NR^aR^a;
- en las que R^a es como se ha definido en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de Fórmula Ia, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo:



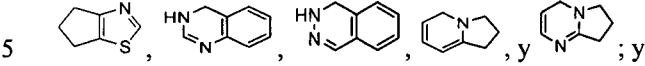
en la que

20

n es 0, 1 ó 2;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en metileno, -CH(CH3)- y un enlace;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en tiazolilo, piridilo, dihidropiridilo, 1,2,4-triazolilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo, pirazolilo,

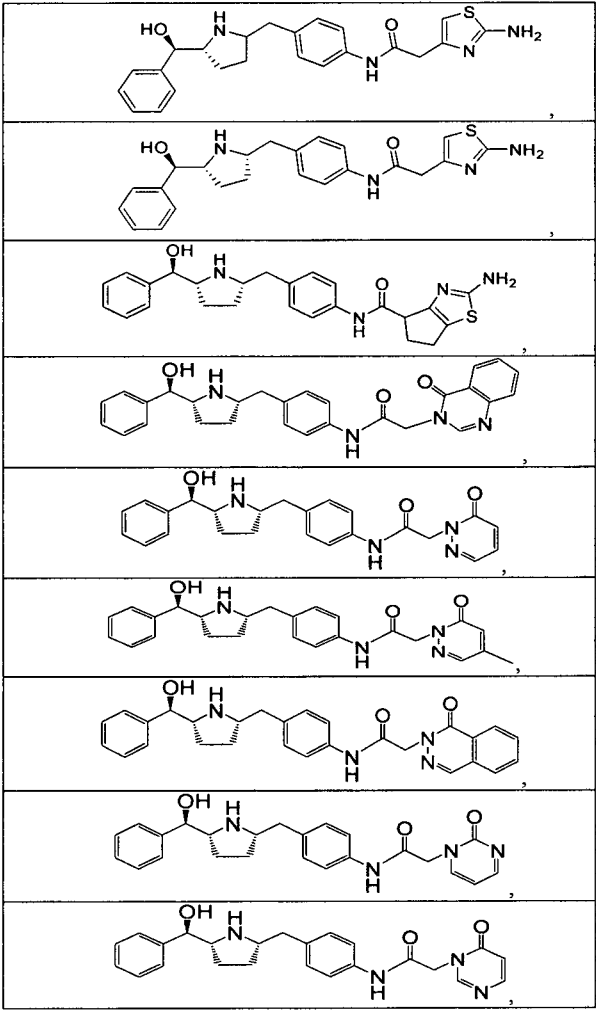


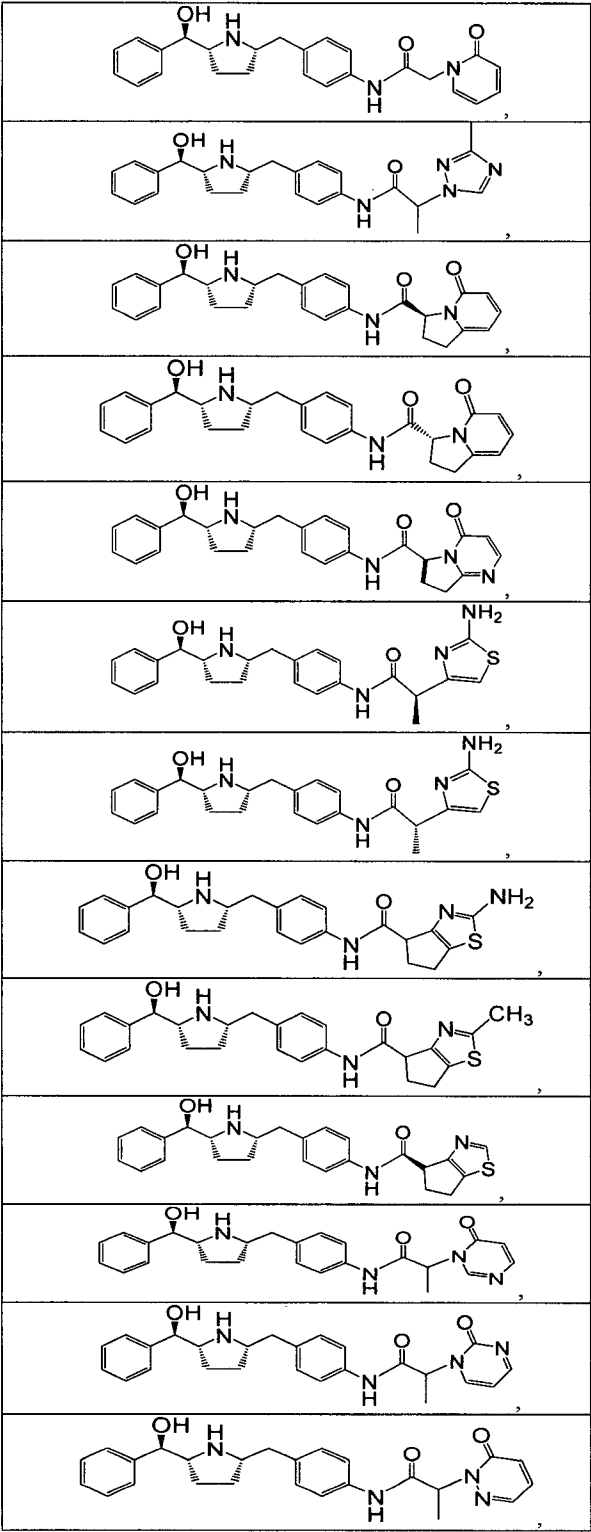
R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) metilo,
- (2) oxo, y
- (3) -NH₂.

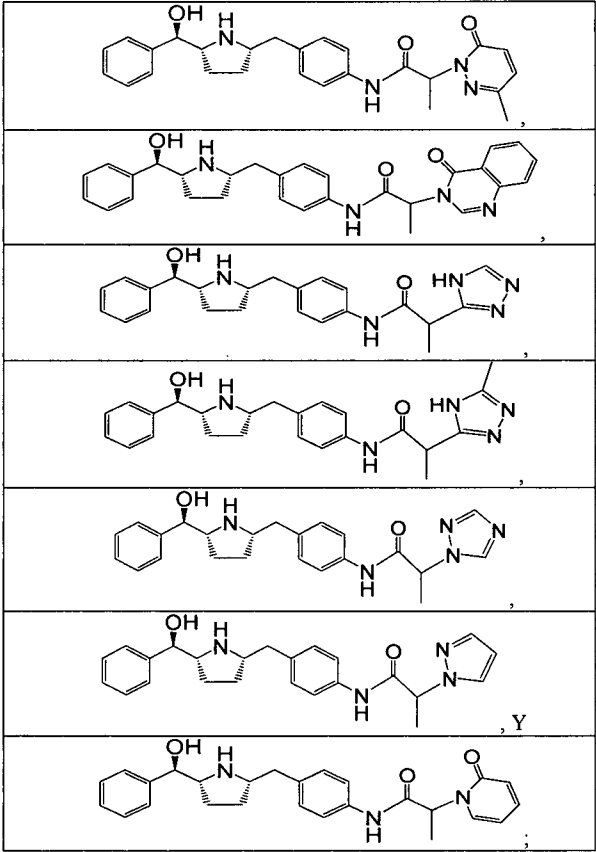
10

7. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



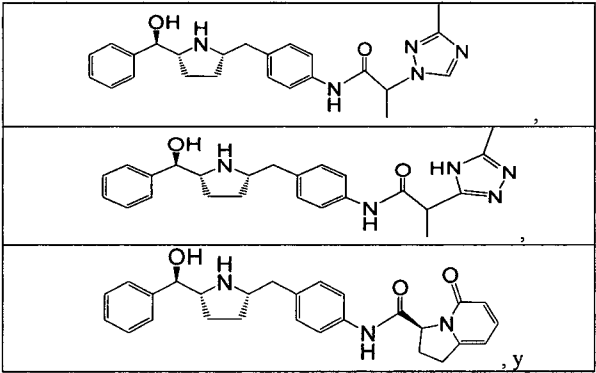


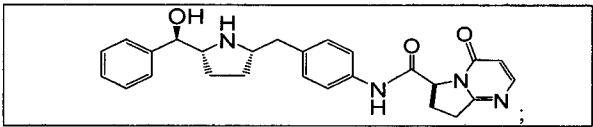
21



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo.

- 5
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:





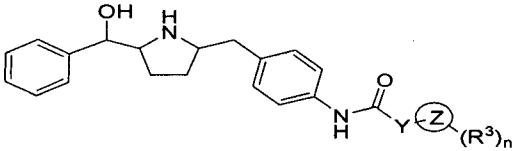
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la
- 5 reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Un procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o
- 10 trastorno mediado por la activación del adrenoceptor β_3 , en el que dicho procedimiento
- comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente
- eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
11. El procedimiento de la reivindicación 16 en el que dicha enfermedad o
- 15 trastorno se selecciona entre el grupo constituido por (1) vejiga sobreactiva, (2) incontinencia
- urinaria, (3) incontinencia urinaria por impulso, y (4) urgencia urinaria.
12. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la fabricación de un
- medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la
- activación del adrenoceptor β_3 .
13. Un procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o
- 20 trastorno mediado por la activación del adrenoceptor β_3 , comprendiendo el procedimiento
- administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un
- compuesto de la reivindicación 1 y un antagonista del receptor muscarínico.
14. El procedimiento de la reivindicación 13 en el que la enfermedad o
- 25 trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en (1) vejiga sobreactiva, (2) incontinencia
- urinaria, (3) incontinencia urinaria por impulso, y (4) urgencia urinaria.
15. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 y un segundo agente activo en
- 30 la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o
- trastorno mediado por la activación del adrenoceptor β_3 .

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ia), composiciones farmacéuticas de los mismos, y un procedimiento de uso de los mismos en el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la activación del adrenoceptor β_3 .

5



Ia

10

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 02 February 2010 (02.02.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference MRLBRE22439S	
International application No. PCT/US2009/039249	International filing date (day/month/year) 02 April 2009 (02.04.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address MERCK & CO., INC. 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address MERCK SHARP & DOHME CORP. 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The above change is to be recorded also in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Veronique e-mail PT03.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 03
---	---

Facsimile No. +41 22 338 82 70



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-122821- -00000-0000

Fecha: 2010-10-04 17:12:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK SHARP & DOHME CORP.

REFERENCIA	Radicación No.	10 122821
	Solicitud internacional	PCT/US2009/039249
	Fecha inicio fase nacional	04/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Nº 15286

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

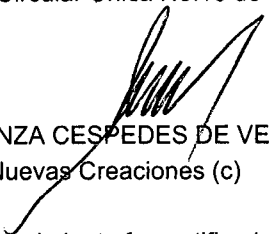


Continuación radicado No: 10 122821



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

26 NOV. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

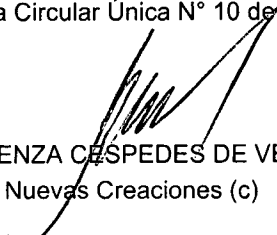
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK SHARP & DOHME CORP.

REFERENCIA	Radicación No.	10 122821
	Solicitud internacional	PCT/US2009/039249
	Fecha inicio fase nacional	04/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	NO 152871

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

26 NOV. 2010